Sub redacția:

Bogdan TIMAR

TRATAT DE DIABET, NUTRIȚIE ȘI BOLI METABOLICE

Editori:

Cornelia **BALA**
Cristian **GUJA**
Bogdan Mircea **MIHAI**
Maria **MOȚA**
Anca **PANTEA STOIAN**
Mihaela Simona **POPOVICIU**
Delia **REUREAN PINTILEI**
Gabriela **ROMAN**
Alexandra **SIMA**
Mariana Cornelia **TILINCA**
Romulus **TIMAR**
Adrian **VLAD**
Mihaela **VLADU**

Secretar editorial:

Andreea **HERĂSCU**

ACADEMICA

Editura „Victor Babeș”, Timișoara
2026

Editura „Victor Babeș”
Piața Eftimie Murgu nr. 2, cam. 316, 300041 Timișoara
Tel./ Fax 0256 495 210
e-mail: evb@umft.ro
https://www.umft.ro/ro/organizare-evb/

Director: Prof. univ. dr. Sorin Ursoniu

Colecția: ACADEMICA

Coordonatori colecție: Prof. univ. dr. Andrei Anghel
Prof. univ. dr. Victor Dumitraşcu

Referent științific: Prof. univ. dr. Octavian Marius Creţu

Indicativ CNCSIS: 324

© 2026
Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate.
Reproducerea parțială sau integrală a textului, pe orice suport, fără acordul scris al autorilor este interzisă și se va sancționa conform legilor în vigoare.

ISBN 978-606-786-533-2

PREFAȚĂ

Diabetul zaharat, obezitatea și bolile metabolice se află astăzi în centrul unei transformări profunde a medicinei moderne: prin prevalență, complexitatea mecanismelor implicate, impactul asupra sănătății publice și nevoia tot mai clară de îngrijire integrată, multidisciplinară, bazată pe dovezi. În acest context, apariția unui nou Tratat de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice reprezintă mai mult decât un demers editorial; este un act de maturitate profesională al comunității noastre și un pas necesar pentru consolidarea identității specialității.

Ultimul tratat dedicat acestei arii a fost editat în anul 2011. De atunci, schimbările au fost spectaculoase: de la redefinirea paradigmelor terapeutice în diabet (cu accent pe protecția cardio-reno-metabolică), la evoluția tehnologiilor de monitorizare și administrare a insulinei, la aprofundarea rolului nutriției, al microbiomului și al medicinei personalizate, precum și la recunoașterea obezității ca boală cronică, complexă, cu consecințe sistemice. O bibliografie de referință, actualizată și adaptată realităților clinice și academice din România, a devenit nu doar utilă, ci indispensabilă.

Acest tratat a fost conceput pentru a răspunde acestei nevoi: un instrument comprehensiv, riguros și contemporan, care abordează integrat diabetul zaharat, obezitatea, nutriția și bolile metabolice, de la fundamente fiziopatologice și diagnostice, până la managementul clinic, prevenție, complicații, algoritmi decizionali și perspectivele viitoare ale domeniului. Am urmărit ca fiecare capitol să reflecte stadiul actual al cunoașterii, cu o orientare practică, aplicabilă în activitatea clinică de zi cu zi, dar și cu profunzimea necesară formării academice și dezvoltării profesionale continue.

Tratatul de față este rezultatul unui efort mobilizator și exemplar al celor 145 de autori care au contribuit la redactarea sa. Le mulțumesc sincer și profund pentru rigoarea, timpul și energia investite, pentru spiritul de echipă și pentru disponibilitatea de a construi împreună un reper profesional. Într-o epocă în care presiunea clinică și academică este tot mai mare, a găsi resursele necesare pentru un proiect de o asemenea amploare este, în sine, o dovadă de angajament față de specialitate și față de pacienți.

Acest tratat reflectă și un angajament mai larg: acela al diabetologiei din România de a se dezvolta, de a se alinia standardelor internaționale și de a-și afirma contribuția în comunitatea științifică europeană și globală. Cred cu tărie că progresul real se construiește prin instituții puternice, prin educație de calitate, prin cercetare relevantă și prin capacitatea de a

transforma dovezile științifice în practică clinică eficientă. În această viziune, tratatul devine un instrument de coeziune profesională și un catalizator pentru modernizare: o punte între generații de medici, între școală și clinică, între ghiduri și realitățile din practica clinică.

Îmi doresc ca această lucrare să susțină formarea unei culturi profesionale centrate pe excelență, responsabilitate și colaborare. Mai mult, sper să fie un motiv de încredere pentru comunitatea noastră: că putem construi proiecte mari, coerente și durabile, atunci când ne asumăm o direcție strategică și lucrăm împreună.

În final, dedic această lucrare tuturor celor care, în fiecare zi, îngrijesc persoane cu diabet zaharat, obezitate și boli metabolice și care știu că, dincolo de algoritmi și ținte terapeutice, miza reală este calitatea și durata vieții pacienților noștri. Acest tratat este despre știință, dar și despre responsabilitate. Despre prezent, dar și despre viitorul pe care avem datoria să îl construim împreună.

Bogdan Timar

Autori

Abalașei Bianca Larisa

- Doctorand, UMFST "George Emil Palade" din Târgu Mureș
- Medic Rezident Psihiatru, Spitalul Clinic Județean Mureș

Adamescu Eduard

- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic "Nicolae Malaxa" din București

Albai Alin

- Conferențiar Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Medic Specialist Medicină Internă, Spitalul Clinic Județean de Urgență "Pius Brînzeu", Timișoara

Albai Oana

- Conferențiar Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Medic Primar Medicină Internă, Spitalul Clinic Județean de Urgență "Pius Brînzeu", Timișoara

Andrița Andreea

- Asistent Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" din București
- Medic Specialist Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic "Nicolae Malaxa" din București

Anton Valentina

- Medic Specialist Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Centrul Medical "Consultmed" din Iași

Apopei Diana

- Medic Specialist Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Centrul Medical "Consultmed" din Iași

Avram Vlad

- Șef de Lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara
- Medic Specialist Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență "Pius Brînzeu", Timișoara

Bădescu Diana Alexandra

- Medic Rezident Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență din Craiova

Bala Cornelia

- Profesor Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

Bălan Dumitra

- Doctor în Științe Medicale
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice SCM "Dr Bălan Mihai și Asociații" Rm. Vâlcea.

Barbu Roxana

- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice Centrul Medical "MiniMed" din Bacău

Beldie Luiza Andreea

- Medic Rezident Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență din Craiova

Bonțe Diana Camelia

- Șef de Lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara
- Medic Primar Medicină de Laborator, Spitalul Clinic Județean de Urgență "Pius Brînzeu", Timișoara

Botea Veronica

- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență "Pius Brînzeu", Timișoara

Botnariu Gina Eosefina

- Conferențiar Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa" din Iași
- Medic Primar Medicină Internă și Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență "Sf. Spiridon" din Iași

Braha Adina

- Conferențiar Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență "Pius Brînzeu", Timișoara

Buhoara Cristina

- Medic Primar Nefrologie, Institutul Național de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice ”Prof. Dr. Nicolae Paulescu” din București

Bujdei-Tebeică Ioana

- Asistent Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie ”Carol Davila” din București
- Medic Specialist Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Clinica ”CorePrime”, București

Bungău Raluca Mălina

- Medic Rezident Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență “Pius Brînzeu”, Timișoara

Burticală Alexandra Marilena

- Medic Rezident Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență din Craiova

Buzaș Roxana

- Conferențiar Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie “Victor Babeș” din Timișoara
- Medic Primar Medicină Internă, Medic Specialist Cardiologie, Spitalul Clinic Municipal de Urgență din Timișoara

Catrinoiu Doina

- Profesor Universitar
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Ovidius Clinical Hospital Constanța

Cavalioti Theodora Elena

- Medic Specialist Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Centrul Medical “Diamed Obesity” Galați

Cazac Panaite Georgiana Diana

- Asistent Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie “Grigore T. Popa” din Iași
- Medic Specialist Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență “Sf. Spiridon” din Iași

Cerghizan Anca

- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

Cernea Simona

- Profesor Universitar, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade„ din Târgu-Mureș
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență din Târgu-Mureș

Chiș Aimée Rodica

- Șef de Lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara

Ciobanu Dana-Mihaela

- Șef de Lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

Ciobotaru Valentina-Gabriela

- Șef de Lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara
- Medic Primar Medicină Internă, Medic Specialist Cardiologie, Spitalul Clinic Municipal de Urgență din Timișoara

Ciordaș Paula Diana

- Doctorand, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara

Clenciu Diana

- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Municipal "Filantropia" din Craiova
- Șef Lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova

Cojocaru Cristina

- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, "C.M.I. Dr. Cojocaru Gh. Cristina" din Constanța

Constantin Ciprian

- Șef de Lucrări, Universitatea "Titu Maiorescu" din București
- Medic Primar Diabet, Nutriție si Boli Metabolice, Spitalul Universitar de Urgență Militar Central "Dr. Carol Davila", București

Crăciun Anca-Elena

- Șef de Lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

Cureniuc Adrian

- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Centrul Medical "Consultmed" din Iași

Cursaru Raluca

- Șef Lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila” din București
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Universitar de Urgență din București

Diaconu Cosmina

- Medic Specialist Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, “ANNA Clinics” din București

Diaconu Laura

- Șef de Lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie “Victor Babeș” din Timișoara
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență “Pius Brînzeu”, Timișoara

Dica Cristina Camelia

- Medic Rezident Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență din Craiova

Dobjanschi Carmen

- Șef Lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila” din București
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic ”Nicolae Malaxa” din București

Elian Viviana

- Conferențiar Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila” din București
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Institutul Național de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice ”Prof. Dr. Nicolae Paulescu” din București

Ferician Anca Cristina

- Asistent Universitar, Facultatea de Medicină și Farmacie, Universitatea din Oradea
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență Bihor, Oradea

Fodor Adriana

- Conferențiar Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

Foșălău Adina-Bianca

- Asistent Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie “Grigore T. Popa” din Iași
- Medic Rezident Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență “Sf. Spiridon” din Iași

Gaiță Laura

- Conferențiar Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență "Pius Brînzeu", Timișoara

Gălățan Simona

- Medic primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu

Gângă Mihai

- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Centrul Medical "Consultmed" din Iași

Georgescu Alina Florina

- Conferențiar Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara
- Medic Primar Medicină de Laborator

Gheonea Theodora Claudia

- Asistent Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova
- Medic Rezident Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență din Craiova

Gherasim Andreea

- Șef Lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa" din Iași
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență "Sf. Spiridon" din Iași

Gherbon Adriana Lăcrămioara

- Conferențiar Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Medic Primar Medicină Internă, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Pius Brînzeu", Timișoara

Ghimiciu Ana Cristina

- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Centrul Medical "Diamed Obesity", Galați

Goje Iacob-Daniel

- Asistent Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara
- Medic Specialist Medicină Internă, Medic Specialist Cardiologie, Spitalul Clinic Municipal de Urgență din Timișoara

Graur Lidia Iuliana

- Conferențiar Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa" din Iași
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență "Sf. Spiridon" din Iași

Grebenișan Lorena Mihaela

- Asistent Universitar, UMFST „George Emil Palade" din Târgu Mureș
- Medic Specialist Psihiatru, Spitalul Clinic Județean Mureș

Grigorescu Elena-Daniela

- Șef Lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa" din Iași
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență "Sf. Spiridon" din Iași

Guja Cristian

- Profesor Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" din București
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Institutul Național de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice "Prof. Dr. Nicolae Paulescu" din București

Hâncu Nicolae

- Membru de Onoare, Academia Română
- Profesor Emerit, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca

Herăscu Andreea

- Asistent Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara
- Medic Rezident Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență "Pius Brînzeu", Timișoara

Herlas Bianca Anamaria

- Doctorand, Universitatea din Oradea
- Medic Rezident Endocrinologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad

Hogea Corina Marcela

- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Medic Specialist Endocrinologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Pius Brînzeu", Timișoara

Inceu Georgeta Victoria

- Asistent Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

Ioacără Sorin

- Conferențiar Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" din București
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul de Urgență "Elias" din București

Ionescu-Tîrgoviște Constantin

- Profesor Universitar, Academician, Academia Română
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice

Iordan Liana

- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Pius Brînzeu", Timișoara

Ispas Sorina

- Asistent Universitar, Universitatea "Ovidius" din Constanța
- Medic Primar Medicină de Laborator, Medic Specialist Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, „Dr 'S Ispas Clinique", Constanța

Ivan Vlad-Sabin

- Asistent Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara
- Medic Primar Medicină Internă, Spitalul Clinic Municipal de Urgență din Timișoara

Lăcătușu Cristina-Mihaela

- Conferențiar Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa" din Iași
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență "Sf. Spiridon" din Iași

Lighezan Daniel-Florin

- Profesor Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara
- Medic Primar Medicină Internă, Medic Primar Cardiologie, Spitalul Clinic Municipal de Urgență din Timișoara

Luca Silvia

- Asistent Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara
- Medic Rezident Cardiologie, Institutul de Boli Cardiovasculare din Timișoara

Lupșa Flavia

- Medic Rezident Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență "Pius Brînzeu", Timișoara

Macarie Melania

- Șef de Lucrări, UMFST „George Emil Palade" din Târgu Mureș
- Medic Primar Medicină Internă, Medic Primar Gastroenterologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență din Târgu Mureș

Marcu Anca

- Șef Lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara

Marian Cătălin

- Profesor Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara
- Medic Primar Medicină de Laborator, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie, "Dr. Victor Babeș" Timișoara

Meaucă Anamaria

- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Centrul Medical "Consultmed" din Iași

Mihai Bogdan Mircea

- Profesor Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa" din Iași
- Medic Primar Medicină Internă și Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență "Sf. Spiridon" din Iași

Mihai Doina Andrada

- Conferențiar Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" din București
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Institutul Național de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice "Prof. Dr. Nicolae Paulescu" din București

Mihalache Laura

- Conferențiar Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa" din Iași
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență "Sf. Spiridon" din Iași

Mihuța Monica Simina

- Asistent Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara
- Medic Specialist Pediatrie, Medic Rezident Endocrinologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență "Pius Brînzeu", Timișoara

Militaru Anda Gabriela

- Șef de Lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara
- Medic Primar Medicină Internă, Medic Primar Cardiologie, Spitalul Clinic Municipal de Urgență din Timișoara

Mitrea Adina

- Șef Lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Municipal "Filantropia" din Craiova

Mitroi Roxana Mădălina

- Medic Rezident Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență din Craiova

Morariu Diana

- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Centrul "Diamed" din Alba Iulia

Moroșanu Andreea

- Conferențiar Universitar, Universitatea "Dunărea de Jos" din Galați
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, "Diamed Obesity", Galați

Moța Maria

- Profesor Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova
- Medic Primar Diabet, Nutriție, Boli Metabolice, Medic Primar Medicină Internă

Munteanu Mircea

- Conferențiar Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență "Pius Brînzeu", Timișoara

Nica Andra Elena

- Asistent Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" din București
- Medic Specialist Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic "Nicolae Malaxa" din București

Nicolescu Ștefania Liana

- Medic Rezident Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Municipal "Filantropia" din Craiova

Niță Otilia

- Șef de Lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie “Grigore T. Popa” din Iași
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență “Sf. Spiridon” din Iași

Nitușcă Diana

- Asistent Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie “Victor Babeș” din Timișoara

Onofriescu Alina

- Șef Lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie “Grigore T. Popa“ din Iași
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență “Sf. Spiridon” din Iași

Pănculescu Gabriel

- Șef de Lucrări, Universitatea Ovidius din Constanța
- Medic Specialist Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență “Sf. Apostol Andrei” Constanța

Pantea Stoian Anca

- Conferențiar Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie ”Carol Davila” din București
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Institutul de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice “Prof. N. Paulescu”, București

Pescari Denisa

- Doctorand, Universitatea de Medicină și Farmacie “Victor Babeș” din Timișoara
- Medic Rezident Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență “Pius Brînzeu”, Timișoara

Pîrvu Bianca Florentina

- Medic Rezident Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență din Craiova

Popa Alina Delia

- Șef de Lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie “Grigore T. Popa” din Iași
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență “Sf. Spiridon” din Iași

Popescu Simona

- Conferențiar Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie , "Victor Babeș" din Timișoara
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Medic Specialist Medicină Internă, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Pius Brînzeu", Timișoara

Popoviciu Mihaela Simona

- Conferențiar Universitar, Facultatea de Medicina și Farmacie, Universitatea din Oradea
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență Bihor, Oradea

Porojnicu Cătălina

- Medic Primar Diabet, Nutriție si Boli Metabolice, Spitalul Județean de Urgență "Doctor Constantin Andreoiu", Ploiești

Protasiewicz Timofticiuc Diana Cristina

- Asistent Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență din Craiova

Putnoky Salomeia

- Conferențiar Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara
- Medic Primar Igienă, Direcția de Sănătate Publică Timiș

Rădulescu Claudia Maria

- Medic Rezident Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență din Craiova

Radulian Gabriela

- Profesor Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" din București
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Institutul Național de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice "Prof. Dr. Nicolae Paulescu" din București

Reurean Pintilei Delia

- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Centrul Medical "Consultmed", Iași

Rezmüves Maria Gabriela

- Asistent Universitar, UMFST „George Emil Palade" din Târgu Mureș
- Medic Specialist Medicină Internă, Medic Rezident Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență din Târgu Mureș

Roman Deiana

- Șef de Lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie “Victor Babeș” din Timișoara
- Medic Specialist Medicină Internă, Medic Rezident Reumatologie, Spitalul Clinic CFR, Timișoara

Roman Gabriela

- Profesor Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” din Cluj-Napoca

Romanescu Mirabela

- Asistent Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie “Victor Babeș” din Timișoara

Roșu Maria Magdalena

- Asistent Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență din Craiova

Rusu Adriana

- Conferențiar Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

Rusu Emilia

- Conferențiar Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila” din București
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic ”Nicolae Malaxa” din București

Sala Cîrtog Maria

- Șef de Lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie “Victor Babeș” din Timișoara

Salmen Teodor

- Doctorand, Școala Doctorală a Universității de Medicină și Farmacie “Carol Davila”, București
- Medic Specialist Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență din Pitești

Savu Octavian

- Cercetător Științific grad I, Școala Doctorală, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" din București
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Institutul Național de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice "Prof. Dr. Nicolae Paulescu" din București

Șeclăman Edward

- Profesor Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara

Serafinceanu Cristian

- Profesor Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" din București
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Institutul Național de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice "Prof. Dr. Nicolae Paulescu" din București

Sima Alexandra

- Profesor Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Medic Primar Medicină Internă, Spitalul Clinic Județean de Urgență "Pius Brînzeu", Timișoara

Sîntimbrean Cristina

- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice Clinica "Medicover", Iași

Sîrbu Ioan Ovidiu

- Profesor Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara

Soare Roxana

- Medic Rezident Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență "Pius Brînzeu", Timișoara

Șoimaru Raluca Meda

- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență "Sf. Spiridon" din Iași

Sorescu Teodora

- Conferențiar Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență "Pius Brînzeu", Timișoara

Spinean Alina

- Cadru Didactic Asociat, Facultatea de Medicină, Universitatea “Transilvania” din Brașov
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, “Diabet Center SRL”, Brașov

Ștefan Adela Gabriela

- Doctor în științe medicale
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Municipal Calafat

Ștefan Simona Diana

- Doctor în științe medicale
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Institutul Național ”Nicolae Paulescu” din București

Stegaru Daniela

- Asistent Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila” din București
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Institutul Național de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice ”Prof. Dr. Nicolae Paulescu” din București

Stoica Roxana Adriana

- Școala Doctorală, Universitatea de Medicină și Farmacie ”Carol Davila” din București
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, CMI Stoica Roxana Adriana, București

Sturza Adrian

- Profesor Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie “Victor Babeș” din Timișoara
- Medic Specialist Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență “Pius Brînzeu”, Timișoara

Tămaș Liviu Athos

- Conferențiar Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie “Victor Babeș” din Timișoara
- Medic Primar Medicină de Laborator, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Țurcanu” Timișoara

Tilinca Mariana Cornelia

- Profesor Universitar, UMFST „George Emil Palade” din Târgu Mureș
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Medic primar Medicină Internă, Spitalul Clinic Județean de Urgență din Târgu Mureș

Timar Bogdan

- Profesor Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie “Victor Babeș” din Timișoara
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Medic Specialist Medicină Internă, Spitalul Clinic Județean de Urgență “Pius Brînzeu”, Timișoara

Timar Romulus

- Profesor Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie “Victor Babeș” din Timișoara
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Medic Primar Medicină Internă, Spitalul Clinic Județean de Urgență “Pius Brînzeu”, Timișoara

Trăilescu Flori Adela

- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență “Pius Brînzeu”, Timișoara

Udroiu Ion Vlăduț

- Doctorand, Universitatea de Medicină și Farmacie “Victor Babeș” din Timișoara
- Medic Rezident Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență “Pius Brînzeu”, Timișoara

Varga Boglarka

- Asistent Universitar, UMFST „George Emil Palade” din Târgu Mureș
- Medic Specialist Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență din Târgu Mureș

Velea Iulian

- Profesor universitar
- Medic Primar Pediatrie, Atestat Endocrinologie și Diabet Pediatric, Spitalul Clinic Județean de Urgență “Pius Brînzeu”, Timișoara

Vișinescu Alexandra Mihaela

- Asistent Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila” din București
- Medic Specialist Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Institutul Național de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice ”Prof. Dr. Nicolae Paulescu” din București

Vlad Adrian

- Profesor Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie “Victor Babeș” din Timișoara
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Medic Primar Medicină Internă, Spitalul Clinic Județean de Urgență “Pius Brînzeu”, Timișoara

Vladu Ionela Mihaela

- Profesor Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență din Craiova

Vlăiculescu Mihaela

- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Clinica "Diabnutrimed", Bucuresti

Vonica Camelia Larisa

- Asistent Universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca
- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Clinica de Podiatrie, Cluj-Napoca

Zetu Cornelia

- Medic Primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Institutul de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice "Prof. N. Paulescu", București

CUPRINS

Secțiunea 1. Metabolismul Energetic 9

Capitolul 1.1. Catabolism și anabolism 9

Capitolul 1.2. Ciclul citric (ciclul Krebs sau ciclul acizilor tricarboxilici) 14

Capitolul 1.3. Fosforilarea oxidativă de lanț respirator 17

Secțiunea 2. Metabolismul Glucozei 23

Capitolul 2.1. Glicoliza 23

Capitolul 2.2. Gluconeogeneza 27

Capitolul 2.3. Glicogenogeneza. Glicogenoliza 32

Capitolul 2.4. Metabolismul glucidelor secundare: fructoza, lactoza, galactoza 38

Secțiunea 3. Metabolismul Lipidelor 43

Capitolul 3.1. Lipide. Structură. Digestia și absorbția lipidelor 43

Capitolul 3.2. Metabolismul lipidelor simple. Metabolismul acizilor grași. Metabolismul corpilor cetonici 47

Capitolul 3.3. Metabolismul lipidelor complexe 52

Capitolul 3.4. Metabolismul lipidelor derivate 54

Capitolul 3.5. Reglarea metabolismului lipidic 59

Secțiunea 4. Metabolismul Proteinelor 61

Capitolul 4.1. Noțiuni introductive 61

Capitolul 4.2. Digestia și absorbția aminoacizilor 65

Capitolul 4.3. Catabolismul aminoacizilor 69

Capitolul 4.4. Ciclul ureei și metabolismul amoniacului 75

Secțiunea 5. Echilibrul Hidro-Electrolitic 81

Capitolul 5.1. Fiziologia compartimentelor lichidiene 81

Capitolul 5.2. Hiponatremia: etiologie, diagnostic, tratament 90

Capitolul 5.3. Hipernatremia și tulburările de osmolaritate 99

Capitolul 5.4. Tulburările potasiului 103

Capitolul 5.5. Hipocalcemia, hipercalcemia 110

Capitolul 5.6. Hiperfosfatemia și hipofosfatemia 122

Capitolul 5.7. Particularități la pacientul cu diabet 131

Capitolul 5.8. Algoritmi practici de corecție și monitorizare 136

Secțiunea 6. Echilibrul Acido-Bazic 146

Capitolul 6.1. Fiziologia sistemelor tampon și a ventilației 146

Capitolul 6.2. Interpretarea gazelor sangvine 149

Capitolul 6.3. Acidoza metabolică 152

Capitolul 6.4. Alcaloza metabolică 157
Capitolul 6.5. Acidoza respiratorie 160
Capitolul 6.6. Alcaloza raspiratorie 165
Capitolul 6.7. Tulburări mixte: metabolice și respiratorii 169
Secțiunea 7. Fiziologia Insulinei 175
Capitolul 7.1. Descoperirea insulinei 175
Capitolul 7.2. Structura și funcția insulinei 181
Capitolul 7.3. Receptorii de insulină, căile de semnalizare și transportorii glucozei 185
Capitolul 7.4. Rolul insulinei în homeostazia glucozei 189
Capitolul 7.5. Alți factori reglatori ai homeostaziei glucozei 193
Capitolul 7.6. Insulinorezistența 198
Secțiunea 8. Producerea și Secreția Insulinei 204
Capitolul 8.1. Pancreasul endocrin 204
Capitolul 8.2. Sinteza și secreția insulinei 208
Capitolul 8.3. Reglarea secreției de insulină 213
Capitolul 8.4. Factori care influențează producerea insulinei 218
Secțiunea 9. Prezentare Generală a Diabetului 222
Capitolul 9.1. Definiție și clasificare 222
Capitolul 9.2. Epidemiologie 229
Capitolul 9.3. Etiopatogenie 234
Capitolul 9.4. Prevenția diabetului zaharat 240
Secțiunea 10. Diagnosticul Diabetului 252
Capitolul 10.1. Criterii de diagnostic 252
Capitolul 10.2. Strategii de screening 259
Capitolul 10.3. Diagnostic diferențial 270
Secțiunea 11. Diabetul Zaharat Tip 1 276
Capitolul 11.1. Etiologie și patogeneză 276
Capitolul 11.2. Stadializarea diabetului zaharat tip 1 285
Capitolul 11.3. Prezentare clinică 289
Capitolul 11.4. Management și principii de tratament 293
Capitolul 11.5. Prevenția diabetului zaharat tip 1 297
Capitolul 11.6. Transplantul pancreatic 303
Secțiunea 12. Diabetul Zaharat Tip 2 307
Capitolul 12.1. Etiologie și patogeneză 307
Capitolul 12.2. Factori de risc. Prevenția diabetului zaharat tip 2 315

Capitolul 12.3. Noua clasificare a diabetului zaharat tip 2 325
Capitolul 12.4. Prezentare clinică 329
Capitolul 12.5. Management și principii de tratament 334
Secțiunea 13. Diabetul Zaharat Gestațional 340
Capitolul 13.1. Etiopatogenie 340
Capitolul 13.2. Screening și diagnostic 344
Capitolul 13.3. Complicații materno-fetale 348
Capitolul 13.4. Management în timpul sarcinii 352
Capitolul 13.5. Îngrijirea post-partum 358
Secțiunea 14. Alte Tipuri Specifice de Diabet 362
Capitolul 14.1. Diabetul monogenic 362
Capitolul 14.2. Diabetul latent autoimun al adultului 369
Capitolul 14.3. Diabetul zaharat secundar 375
Capitolul 14.4. Diabetul indus de medicamente 383
Secțiunea 15. Prediabetul 386
Capitolul 15.1. Diagnostic și screening 386
Capitolul 15.2. Consecințe și complicații 388
Capitolul 15.3. Managementul prediabetului 390
Secțiunea 16. Obiective în Managementul Diabetului 397
Capitolul 16.1. Obiective în managementul diabetului 397
Capitolul 16.2. Ținte terapeutice în managementul diabetului 404
Secțiunea 17. Managementul Stilului de Viață 409
Capitolul 17.1. Dieta 409
Capitolul 17.2. Activitatea fizică 419
Capitolul 17.3. Alte elemente ale stilului de viață 424
Secțiunea 18. Managementul Farmacologic 428
Capitolul 18.1. Terapia cu insulină 428
Capitolul 18.2. Metforminul 439
Capitolul 18.3. Medicația incretinică 451
Capitolul 18.4. Inhibitorii SGLT2 465
Capitolul 18.5. Derivații de sulfoniluree și meglitinidele 484
Capitolul 18.6. Tiazolidindionele 490
Capitolul 18.7. Acarboza 497
Capitolul 18.8. Terapii emergente în Diabetul Zaharat 501
Capitolul 18.9. Strategii de farmacoterapie în DZ tip 1 507

Capitolul 18.10. Strategii de farmacoterapie în DZ tip 2 513
Secțiunea 19. Tehnologia în Managementul Diabetului 525
Capitolul 19.1. Glucometre și dispozitive de monitorizare continuă a glucozei 525
Capitolul 19.2. Pompe de insulină 534
Capitolul 19.3. Sisteme de pancreas artificial 547
Capitolul 19.4. Aplicații mobile de sănătate 554
Secțiunea 20. Complicații Acute 560
Capitolul 20.1. Cetoacidoza diabetică 560
Capitolul 20.2. Starea hiperglicemică hiperosmolară 571
Capitolul 20.3. Acidoza mixtă (lactică și diabetică) 576
Secțiunea 21. Complicații Cronice 579
Capitolul 21.1. Factori de risc și mecanisme implicate în apariția complicațiilor cronice ale diabetului 579
Capitolul 21.2. Complicații oculare 587
Capitolul 21.3. Boala cronică de rinichi asociată diabetului 598
Capitolul 21.4. Bolile macrovasculare 607
Capitolul 21.5. Riscul cardiovascular la pacienții cu diabet 616
Capitolul 21.6. Neuropatia diabetică 620
Capitolul 21.7. Piciorul diabetic 629
Capitolul 21.8. Complicații cutanate și osteoarticulare 642
Secțiunea 22. Hipoglicemiile Exogene și Endogene 656
Capitolul 22.1. Definiția și clasificarea hipoglicemiilor 656
Capitolul 22.2. Tablou clinic, complicații și consecințe 660
Capitolul 22.3. Diagnosticul etiologic al hipoglicemiilor 663
Capitolul 22.4. Hipoglicemiile exogene 667
Capitolul 22.5. Hipoglicemiile endogene funcționale 671
Capitolul 22.6. Hipoglicemiile endogene organice 673
Secțiunea 23. Diabetul la Copii și Adolescenți 677
Capitolul 23.1. Diagnostic și management 677
Capitolul 23.2. Aspecte psihosociale 686
Capitolul 23.3. Tranziția la îngrijirea adulților 691
Secțiunea 24. Diabetul la vârstnici 693
Capitolul 24.1. Ținte terapeutice și strategii de tratament 693
Capitolul 24.2. Comorbidități 697
Capitolul 24.3. Calitatea vieții 705
Secțiunea 25. Sarcina la Femeile cu Diabet 707

Capitolul 25.1. Consilierea și managementul pre-concepționale 707
Capitolul 25.2. Managementul și monitorizarea în timpul sarcinii 712
Capitolul 25.3. Complicații materno-fetale 716
Capitolul 25.4. Urmărirea post-partum 720
Secțiunea 26. Screeningul pentru Diabet 723
Capitolul 26.1. Instrumente de evaluare a riscului 723
Capitolul 26.2. Strategii de screening 729
Secțiunea 27. Screeningul Comorbidităților 733
Capitolul 27.1. Boala cardiovasculară aterosclerotică 733
Capitolul 27.2. Insuficiența cardiacă 737
Capitolul 27.3. Boala cronică de rinichi 740
Capitolul 27.4. Hipertensiunea arterială 742
Capitolul 27.5. Dislipidemia 744
Capitolul 27.6. Boala hepatică 750
Capitolul 27.7. Anemiile 762
Capitolul 27.8. Apneea în somn 769
Capitolul 27.9. Deficitul de vitamine 772
Secțiunea 28. Boala Cardiovasculară și Diabetul 778
Capitolul 28.1. Boala cardiovasculară aterosclerotică 778
Capitolul 28.2. Insuficiența cardiacă 786
Secțiunea 29. Obezitatea și Diabetul 796
Capitolul 29.1. Interrelație 796
Capitolul 29.2. Managementul obezității la pacienții cu diabet 801
Secțiunea 30. Hipertensiunea Arterială și Diabetul 807
Capitolul 30.1. Etiopatogenie 807
Capitolul 30.2. Diagnostic, clasificare, stadializare și ținte terapeutice 811
Capitolul 30.3. Managementul hipertensiunii arteriale la pacienții cu diabet 817
Secțiunea 31. Impactul Psihologic al Diabetului 828
Capitolul 31.1. Depresia și anxietatea 828
Capitolul 31.2. Tulburările cognitive 836
Capitolul 31.3. Tulburările de somn 842
Secțiunea 32. Educația Pacienților și Autogestionarea 848
Capitolul 32.1. Importanța educației 848
Capitolul 32.2. Principii ale educației în diabetul zaharat 853
Capitolul 32.3. Automonitorizarea glicemică 860

Capitolul 32.4. Dispensarizarea periodică 869
Secțiunea 33. Biochimia Nutrițională 876
Capitolul 33.1. Metabolismul nutrienților în diabet 876
Capitolul 33.2. Rolul vitaminelor și mineralelor 884
Secțiunea 34. Abordări Dietetice în Managementul Diabetului 894
Capitolul 34.1. Calculul glucidelor 894
Capitolul 34.2. Indicele și încărcătura glicemică 898
Capitolul 34.3. Planificarea și timpul meselor 902
Capitolul 34.4. Consumul de alcool la pacientul cu diabet 909
Secțiunea 35. Programe de Educație pentru Pacienți 912
Capitolul 35.1. Dezvoltarea curriculumului 912
Capitolul 35.2. Strategii de învățare 915
Capitolul 35.3. Evaluarea rezultatelor 918
Secțiunea 36. Epidemiologia Diabetului 920
Capitolul 36.1. Variații regionale 920
Capitolul 36.2. Factori care influențează epidemiologia diabetului 925
Capitolul 36.3. Predicții de viitor 929
Secțiunea 37. Boli Metabolice 934
Capitolul 37.1. Sindromul metabolic 934
Capitolul 37.2. Hiperuricemia 951
Capitolul 37.3. Hemocromatoza 963
Capitolul 37.4. Boala Wilson 972
Capitolul 37.5. Porfiriile 979
Capitolul 37.6. Erorile înnăscute ale metabolismului intermediar 987
Capitolul 37.7. Steatoza hepatică asociată disfuncției metabolice 1004
Capitolul 37.8. Riscul oncogen al bolilor metabolice 1010
Capitolul 37.9. Bolile cronice netransmisibile – o provocare de sănătate publică 1017
Secțiunea 38. Fiziopatologia și Clasificarea Dislipidemiilor 1023
Capitolul 38.1. Metabolismul lipoproteinelor 1023
Capitolul 38.2. Rolul rezistenței la insulină 1041
Capitolul 38.3. Forme fenotipice și genetice 1055
Capitolul 38.4. Hipercolesterolemia familială 1064
Capitolul 38.5. Receptori implicați în metabolismul lipoproteinelor 1070
Secțiunea 39. Screeningul și Diagnosticul Dislipidemiilor 1076
Capitolul 39.1. Interpretarea profilului lipidic 1076

Capitolul 39.2. Stabilirea țintelor terapeutice 1098
Capitolul 39.3. Particularități ale țintelor și strategiilor terapeutice la persoanele cu diabet zaharat 1119
Capitolul 39.4. “Up to date” în tratamentul dislipidemiilor 1131
Secțiunea 40. Tratamentul și Monitorizarea Dislipidemiilor 1134
Capitolul 40.1. Intervenții non-farmacologice (dietă, stil de viață) 1134
Capitolul 40.2. Terapia cu statine 1158
Capitolul 40.3. Fibrații și acidul eicosapentaenoic 1169
Capitolul 40.4. Terapii aditive (ezetimib, inhibitori PCSK9, acid bempedoic) 1196
Capitolul 40.5. Monitorizarea eficacității și siguranței 1206
Capitolul 40.6. Riscul cardiovascular rezidual 1215
Capitolul 40.7. Perspective de viitor în tratamentul dislipidemiilor 1244
Secțiunea 41. Epidemiologia și Evaluarea Obezității 1264
Capitolul 41.1. Tendințe globale și locale 1264
Capitolul 41.2. Etiopatogenia obezității 1269
Capitolul 41.3. Clasificarea obezității 1278
Capitolul 41.4. Metode de evaluare a obezității 1285
Capitolul 41.5. Complicațiile și comorbiditățile obezității 1290
Secțiunea 42. Intervenții în Obezitate 1297
Capitolul 42.1. Strategii nutriționale bazate pe dovezi 1297
Capitolul 42.2. Activitate fizică și intervenții comportamentale 1308
Capitolul 42.3. Farmacoterapia obezității 1316
Secțiunea 43. Chirurgia Metabolică și Intervenții Avansate 1328
Capitolul 43.1. Indicații și tipuri de chirurgie metabolică 1328
Capitolul 43.2. Rezultate metabolice și impact asupra diabetului 1335
Capitolul 43.3. Management post-operator și complicații 1340
Secțiunea 44. Alimente și Nutrimente 1346
Capitolul 44.1. Macronutrienții 1346
Capitolul 44.2. Micronutrienții 1354
Capitolul 44.3. Suplimentele alimentare 1363
Secțiunea 45. Principii de Alimentație 1368
Capitolul 45.1. Evaluarea nutrițională. Compoziția corporală 1368
Capitolul 45.2. Alimentația sănătoasă 1375
Capitolul 45.3. Nutriția în diferite perioade ale vieții 1382
Capitolul 45.4. Nutriția și activitatea fizică 1389
Capitolul 45.5. Comportamentul alimentar normal și patologic 1400

Capitolul 45.6. Educația nutrițională 1409
Capitolul 45.7. Elaborarea unei prescripții dietetice. Principii de dietoterapie 1414
Capitolul 45.8. Nutriția enterală și parenterală 1422
Capitolul 45.9. Principii de gastrotehnie 1432
Secțiunea 46. Denutriția 1440
Capitolul 46.1. Cauze endogene și exogene 1440
Capitolul 46.2. Consecințe și complicații 1445
Capitolul 46.3. Evaluare și management 1448
Secțiunea 47. Principiile Studiului Epidemiologic 1453
Capitolul 47.1. Introducere în medicina bazată pe dovezi 1453
Capitolul 47.2. Analiza riscului. Studii epidemiologice 1459
Secțiunea 48. Instrumente de Autogestionare pentru Pacienți 1467
Capitolul 48.1. Jurnale de monitorizare a glicemiei 1467
Capitolul 48.2. Tabele de ajustare a dozelor de insulină 1471
Capitolul 48.3. Jurnale de dietă și exerciții 1488
Secțiunea 49. Protocoale de Management 1493
49.1. Evaluarea comprehensivă și monitorizarea pacientului cu diabet 1493
49.2. Hiponatremia severă 1496
49.3. Hiponatremia ușoară sau moderată 1497
49.4 Hipernatremia 1498
49.5. Hiperpotasemia 1499
49.6. Hipopotasemia 1500
49.7. Cetoacidoza diabetică 1501
49.8. Starea hiperglicemică hiperosmolară 1502
49.9. Acidoza lactică 1503
49.10. Managementul hipoglicemiei 1504
49.11. Managementul diabetului pre-, intra- și postoperator 1505
49.12. Hipertensiunea arterială 1506
49.13. Reducerea LDLc 1507
49.14. Caracteristici generale ale acidozelor 1508
49.15. Caracteristici generale ale alcalozelor 1509

Secțiunea 1. Metabolismul Energetic

Capitolul 1.1. Catabolism și anabolism

Maria Sala-Cîrtog, Edward Șeclăman

Antoine-Laurent de Lavoisier (1743-1794), părintele chimiei moderne, este primul care demonstrează experimental că respirația la animale este o formă de combustie (ardere) lentă. Prin respirație, animalele consumă oxigen și eliberează dioxid de carbon alături de căldură (o formă de energie). Devine astfel clar că respirația celulară furnizează atât energia necesară efectuării de lucru mecanic (contracție musculară) cât și sintezei de constituenți bio-organici.[1]

Orice celulă vie are nevoie de o sursă de energie. Studiul energiei constituie o temă centrală în biochimie permițând, printre altele, stabilirea spontaneității unui proces biochimic. Un proces spontan este definit ca procesul ce se desfășoară fără intervenție energetică din exterior. Pentru stabilirea sensului de desfășurare a unei reacții biochimice se introduce noțiunea de variație de energie liberă Gibbs (ΔG). Acesta este o măsură a cantității de energie disponibilă pentru efectuarea de lucru util. O variație negativă a energiei libere ($\Delta G<0$) indică un proces spontan (proces exergonic) în timp ce o variație pozitivă indică un proces nespontan (proces endergonic). ΔG este diferența dintre energia liberă a produșilor și cea a reactanților. De observat că, dacă un proces este nespontan desfășurat de la stânga la dreapta atunci procesul invers devine unul spontan. Practic, procesele spontane sunt cele care eliberează energie liberă scăzând energia totală a sistemului. Astfel, apa din râu curge spontan din amonte spre aval. Pentru a inversa sensul de curgere al apei e nevoie de intervenție din exterior, de exemplu prin folosirea unei pompe electrice. E important de precizat că o reacție spontană nu trebuie, neapărat, să aibă loc. Astfel, deși zahărul ar putea reacționa cu oxigenul atmosferic formând apă și dioxid de carbon fiind un proces spontan ($\Delta G<0$), putem lăsa cele două substanțe în contact indefinit fără să se producă vreo reacție chimică (în fapt, zahărul nu are termen de garanție pe raftul magazinului). Pentru ca procesul să se desfășoare este necesară o încălzire a amestecului (de exemplu cu ajutorul unui chibrit aprins). Odată inițiat, procesul decurge spontan. O altă modalitate pentru a face ca un proces spontan să se desfășoare cu viteză măsurabilă constă în utilizarea unor catalizatori (pentru sistemele chimice) sau enzime (pentru sistemele biologice). Enzimele vor crește viteza de reacție pentru procesele spontane. Catalizatorii sau enzimele nu pot face posibile reacțiile nespontane.[2]

În organismul nostru, excesul de glucide (pâine, cartofi, orez) se transformă în grăsime (triacilgliceroli – esteri ai acizilor grași cu glicerolul). Arderea glucozei (fenomen descris mai departe ca oxidarea glucozei în organism) este un proces spontan în timp ce sinteza de grăsimi este un proces nespontan. Cum se explică faptul că, totuși, sinteza de grăsimi poate avea loc? Explicația constă în posibilitatea de a realiza un cuplaj energetic prin care procesele spontane fac posibile proceselor nespontane (Figura 1.1.1.).

Figura 1.1.1. Principiul cuplajului energetic

Cuplajul energetic este realizat prin intermediul moleculei de adenozin trifosfat (ATP), moleculă ce funcționează ca o monedă de schimb energetic universală în lumea vie. Practic, energia liberă provenită din procesele biochimice spontane este stocată, temporar, în molecula de ATP. De exemplu, energia liberă rezultată din oxidarea glucozei (proces cu $\Delta G<0$) face posibilă fosforilarea moleculei de adenozin difosfat (ADP) cu fosfat (P) conform reacției ADP + P $\rightarrow$ ATP, proces pentru care $\Delta G = +7.3$ kcal/mol (caloria este o unitate de măsură pentru energie). În acord cu principiile enunțate mai sus, reacția inversă ATP $\rightarrow$ ADP + P va avea $\Delta G = - 7.3$ kcal/mol. Energia liberă eliberată din această reacție este suficientă pentru realizarea cuplajului energetic cu procese nespontane pentru care $\Delta G < + 7$ kcal/mol. În organismul uman, molecula de ATP este sintetizată, degradată la ADP și resintetizată în mod continuu. Este greu de estimat cantitatea totală de ATP și ADP din organismul uman la un moment dat dar, cel mai probabil, este mai mică de 100 g. Totuși, pe parcursul unei zile, în organismul nostru se sintetizează peste 100 moli ATP (peste 50 de kg) și se degradează o cantitate echivalentă, ceea ce justifică denumirea de monedă de schimb energetic atribuită acestei molecule. Practic, molecula de ATP nu constituie o rezervă energetică a organismului, deoarece nu se poate acumula precum triacilglicerolii sau glicogenul. Rolul ATP este de a asigura cuplajul energetic între reacțiile spontane și cele nespontane. Există mai multe motive pentru care ATP nu poate fi stocat în organismul nostru. Deși această moleculă este relativ stabilă la pH-ul fiziologic, problema principală este legată de densitatea de energie foarte mică. Prin densitate de energie se înțelege cantitatea de energie eliberată de unitatea de masă de substanță. Astfel, pentru glucide tipic avem aproximativ 4 kcal/g, pentru lipide 9 kcal/g etc. Ținând cont de masa moleculară a ATP de aproximativ 500 g/mol și de valoarea $\Delta G = - 7.3$ kcal/mol rezultă o densitate de energie foarte mică de aproximativ 0.015 kcal/g, valoare de 600 de ori mai mică decât cea a lipidelor. Un alt motiv, în egală măsură important, este legat de faptul că o creștere a concentrației unei substanțe solubile în apă (cum este ATP) în interiorul unei celule va modifica presiunea osmotică (o proprietate coligativă, adică dependentă de numărul de specii chimice din sistem). Acesta este și motivul pentru care glucoza, o altă moleculă solubilă în apă, nu poate fi depozitată în organismul uman ci este convertită într-un polimer, insolubil în apă, glicogenul, care nu modifică presiunea osmotică în interiorul ficatului sau mușchilor. Trebuie însă să remarcăm că, deși insolubil în apă, glicogenul este o moleculă puternic hidrofilă, adică reține apa (prin analogie cu vata hidrofilă, o structură polimerică constituită tot din molecule de glucoză). Această proprietate face ca, în organismul nostru, fiecare gram de glicogen să fie stocat cu aproximativ 3 g de apă, ceea ce reduce considerabil densitatea de energie a acestuia (glicogenul "umed" stochează doar aproximativ 1 kcal/g). În final, lipidele, insolubile în apă, sunt formele de stocare de energie preferate în organismul nostru.

În organismele aerobe (organisme care supraviețuiesc și cresc în prezența oxigenului), energia necesară desfășurării proceselor fundamentale ale vieții provine, în cvasitotalitatea ei, din oxidarea alimentelor în prezența oxigenului. În fapt, respirația celulară este o formă de oxidare lentă a alimentelor în organismul animal. Oxidarea, definită ca un proces de cedare de electroni, este însoțită, obligatoriu, de un proces de reducere, adică de acceptare de electroni. Astfel, oxidarea glucozei este însoțită de reducerea oxigenului, proces redox (de cuplare a reducerii cu oxidarea) ce conduce la dioxid de carbon și apă. Oxigenul devine astfel acceptorul final de electroni în organismele aerobe. Într-un mod intuitiv putem înțelege că trecerea de la etanol (C_2H_6O) la acetaldehidă (C_2H_4O) și apoi la ionul acetat ($C_2H_3O_2$) și în final la dioxid de carbon (CO_2) este un proces de oxidare progresivă deoarece crește gradual numărul de legături cu oxigenul (procesul descris respectă modul în care are loc procesarea alcoolului etilic în organismul nostru). În fapt, cu cât o moleculă e mai săracă în oxigFen și mai bogată în hidrogen, cu atât va furniza, în organismul nostru, o cantitate mai mare de energie. Merită menționat acest aspect deoarece lămurește de ce glucoza cu un raport atomic H:O = 2:1 furnizează mai puțină energie decât tripalmitina (o structură lipidică) cu un raport H:O = 16:1. Prin analogie, motorul cu combustie internă poate funcționa și cu etanol (biocarburant) dar datorită faptului că această moleculă este parțial oxidată,

eliberează mai puțină energie la ardere în raport cu amestecul de hidrocarburi din benzină, iar pentru a parcurge aceeași distanță se va consuma o cantitate mai mare de etanol decât de benzină standard.

Oxidarea glucozei la CO_2 și H_2O în laborator sau în organismul nostru va elibera aceeași cantitate de energie deoarece modul de definire a ΔG sugerează că acesta depinde numai de starea inițială și de cea finală a sistemului. Cantitatea de energie eliberată este considerabilă (ΔG= - 686 kcal/mol) și eliberarea acesteia într-o singură etapă ar fi dificil de gestionat într-un sistem viu. Motiv pentru care, o caracteristică a oxidării în sistemele vii este aceea de a fracționa procesul oxidativ în mai multe etape intermediare cu eliberarea energiei în "pachete" mai mici și mai ușor de procesat și de controlat.

Noțiunile introductive de mai sus constituie baza înțelegerii metabolismului. Metabolismul este definit ca totalitatea reacțiilor chimice din organism, care au ca scop conversia sau utilizarea energiei pentru a permite desfășurarea vieții. Metabolismul are două fațete: **catabolismul** prin care se descompun structurile complexe în structuri simple (de exemplu glucoza la CO_2 și H_2O) și se eliberează energie (procesele catabolice sunt exergonice) și **anabolismul** prin care se sintetizează structuri complexe din precursori simpli și se stochează energie (procesele anabolice sunt endergonice). Anabolismul (de exemplu sinteza proteinelor) se realizează prin cuplare energetică cu catabolismul (Figura 1.1.2.). Practic, procesele catabolice transformă o parte din energie în legătura chimică din ATP, energie ce e folosită apoi pentru a face posibile procesele anabolice.

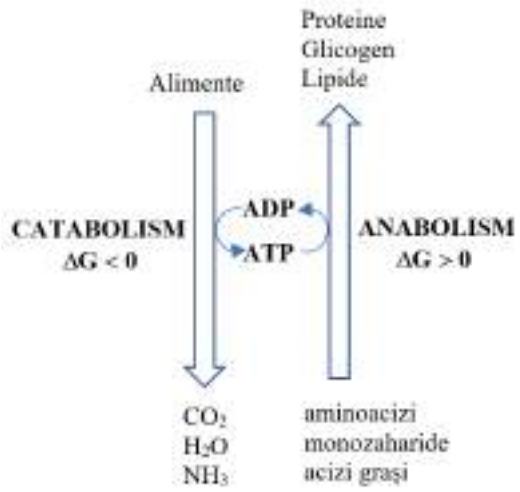


Figura 1.1.2. Catabolismul, anabolismul și cuplajul energetic

Nu toată energia liberă eliberată din procesele catabolice este recuperată sub formă de energie chimică în moleculele de ATP. O parte din energia de reacție este eliberată sub formă de căldură. De obicei, căldura (o formă de energie în transfer) nu e neapărat un produs secundar al catabolismului. În fapt, ea contribuie la creșterea temperaturii corpului uman (menținerea constantă a temperaturii corpului este unul din elementele centrale ale homeostaziei). Pornind de la un mol de glucoză oxidată complet la CO_2 și H_2O se pot obține 30 sau 32 moli de ATP, ceea ce e echivalent cu aproximativ 1/3 din energia liberă a reacției recuperată sub formă de legătură chimică, restul fiind căldură. Acest calcul este unul pur teoretic și cel mai probabil, în sistemele vii, este o subestimare a randamentului de recuperare a energiei libere a procesului sub formă de ATP deoarece condițiile din interiorul celulei sunt diferite de condițiile standard.

Așa cum s-a precizat anterior, reacțiile catabolice sunt reacții constituite din mai multe etape, care, în majoritatea lor, sunt exergonice. Astfel, energia poate fi eliberată controlat. Reacțiile catabolice sunt reacții de oxidare. Transformarea glucozei în piruvat este o reacție de oxidare, exergonică. Dacă glucoza se oxidează se ridică problema speciei chimice care se reduce în condițiile în care transformarea

în piruvat nu implică prezența oxigenului! Pentru a se desfășura procesul glicolitic (de scindare a glucozei) cu o viteză rezonabilă la temperatura modestă a corpului uman, este nevoie de enzime. Enzimele sunt implicate și în procesele redox, în acest scop au nevoie de un cofactor enzimatic care să accepte electronii mobilizați de pe substrat. În cazul glicolizei acest cofactor este un derivat al vitaminei B3 cunoscut sub numele de NAD (nicotinamid adenin dinucleotid). Acest cofactor, prezent în citosol sub formă oxidată (NAD^+) se reduce la $NADH,H^+$ concomitent cu oxidarea glucozei (detalii despre acest proces vor fi furnizate la capitolul de metabolism glucidic). General, procesul glicolitic poate fi descris:

$$\text{Glucoză} + 2\ ADP + 2\ P + 2\ NAD^+ \rightarrow 2\ \text{piruvat} + 2\ ATP + 2\ NADH,H^+$$

Glucoza necesară funcționării procesului este disponibilă în cantitate mare din alimente sau din glicogen. ADP și P sunt disponibile în cantitatea necesară din descompunerea ATP. Termenul din reacție disponibil în cantitatea cea mai mică este derivatul vitaminic. Pentru a putea susține procesul de oxidare al glucozei este necesar un proces de regenerare a $NADH,H^+$ la NAD^+. Acest lucru e posibil, în absența oxigenului, prin transformarea piruvatului în lactat în prezența enzimei LDH (lactat dehidrogenaza). Acest proces poartă numele de glicoliză anaerobă.

$$2\ \text{piruvat} + 2\ NADH,H^+ \rightarrow 2\ \text{lactat} + 2\ NAD^+$$

Deoarece piruvatul se reduce la lactat, însemnă că derivatul vitaminic se va oxida, regenerând NAD^+ ce poate astfel continua oxidarea glucozei. Acest proces are loc și în organismul nostru, în mod obligatoriu, în eritrocite deoarece acestea nu au mitocondrie, sediul consumului de oxigen la toate organismele aerobe. Glicoliza anaerobă este un proces puțin eficient energetic, dar are avantajul unei viteze mari de eliberare a energiei, ceea ce îl face preferat de mușchi atunci când acestora li se cere performanță maximă. O perioadă lungă de timp s-a considerat că oboseala și durerile musculare apărute după un efort intens sunt consecința acumulării de acid lactic în mușchi. Această asociere trebuie reinterpretată deoarece nu se formează acid lactic ci lactat (la pH-ul citosolic de aproximativ 7.4 nu poate exista acid lactic) și lactatul format se elimină rapid din mușchi și este transportat către alte țesuturi pentru care constituie o sursă importantă de energie (inimă, creier).[3] Motivul pentru care activitatea fizică intensă conduce rapid la oboseală musculară este datorat faptului că necesarul mare de energie asociat contracției musculare implică un număr mare de molecule de ATP degradate (hidrolizate) pe unitatea de timp. Fiecare moleculă de ATP descompusă în mediu apos va genera un ion H^+ care va contribui la scăderea pH-ului în citosol. Dacă efortul este unul moderat, atunci procesele de tamponare a pH-ului intracelular au suficient timp pentru a restabili valoarea optimă a pH-ului. Dacă efortul este unul maximal, atunci aciditatea rezultată nu va putea fi tamponată eficient și se va constata o scădere a pH-ului. În fapt, e demonstrat practic că pH-ul din interiorul celulei musculare în activitate fizică intensă poate ajunge la valori de 6.5 sau mai mici. Această creștere a acidității inhibă reacțiile glicolitice ceea ce duce la reducerea cantității de ATP, respectiv la oboseala musculară. Practic, enzimele implicate în procesele generatoare de energie sunt sensibile la modificările de pH, activitatea lor scăzând dramatic cu creșterea, chiar discretă, a acidității. Durerile musculare ce apar în zilele ce urmează activității fizice intense sunt datorate microtraumatismelor și inflamației musculare apărute în efortul maximal.[4] Deși utilizarea medicației antiinflamatoare pare intuitivă, nu există un consens medical cu privire la folosirea acestora în tratamentul durerilor musculare apărute după un efort intens.

În timp ce procesele catabolice sunt oxidative, cu preluarea electronilor de pe alimente (substraturi/molecule nutritive) de către cofactorii enzimatici oxidați, care pe această cale se vor reduce, procesele anabolice sunt, de multe ori, reducătoare. Este astfel necesar un cofactor enzimatic donor de electroni ca să putem sintetiza acizi grași, colesterol etc. La prima vedere ar părea logic ca NAD^+ să preia electronii din reacțiile catabolice și $NADH,H^+$ să doneze electronii pentru reacțiile anabolice de mai sus. Dar utilizarea aceluiași cofactor enzimatic în cele două procese antagonice ridică probleme de reglare a căilor metabolice. Astfel, glicoliza și sinteza acizilor grași au loc în același compartiment

celular: citosol. Pentru reglarea independentă a celor două procese, pornind de la aceeași vitamină B3, în organismul nostru se obțin doi cofactori enzimatici: NAD^+ și $NADP^+$ (nicotinamid adenin dinucleotid fosfat). Adăugarea unei grupări fosfat și specializarea enzimelor pentru una din cele două coenzime permite ca, în același compartiment celular să menținem o capacitate oxidantă maximă prin raport mare $NAD^+/NADH,H^+$ pentru reacțiile catabolice și o capacitate reducătoare maximă prin raport mare $NADPH,H^+/NADP^+$ pentru reacțiile reducătoare anabolice. Regenerarea $NADPH,H^+$ din $NADP^+$ se realizează, majoritar, prin calea pentozofosfaților, o cale oxidativă, neenergogenă ce are loc în citosol. Rolul $NADPH,H^+$ nu este limitat la sinteza de acizi grași sau colesterol, ci este implicat și în eliminarea speciilor reactive ale oxigenului.

Oxidarea glucozei la piruvat este un proces suficient de exergonic (ΔG= - 20 kcal/mol) încât să permită sinteza a două molecule de ATP/moleculă de glucoză oxidată. Sinteza ATP se realizează prin procesul de fosforilare de substrat care presupune transferul grupării fosfat de pe o moleculă donoare către acceptorul ADP. Condiția cuplajului energetic presupune ca eliberarea grupării fosfat de pe donor să fie suficient de exergonică (cel puțin – 8 kcal/mol). Există puține molecule în organismul nostru care satisfac această condiție. În citosol, în calea glicolitică, apar ca intermediari două molecule de înaltă energie: 1,3 bisfosfogliceratul și fosfoenolpiruvatul. Fiecare din aceste molecule va fosforila ADP cu formare de ATP. Deseori se asociază compușilor ce au legături cu energie înaltă - termenul de compuși macroergici. Ca să permită sinteza ATP prin fosforilare de substrat un compus trebuie să fie mai ”macroergic” decât ATP. Cele două molecule de mai sus satisfac această condiție. În mușchi există un compus macroergic denumit creatinfosfat (CrP) ce constituie rezervorul de putere al mușchiului (puterea e definită ca viteza de eliberare a energiei). Concentrația (și implicit cantitatea totală) din acest compus este modestă, asigurând doar aproximativ 2 secunde de efort maximal prin reacția CrP + ADP $\rightarrow$ Cr + ATP. Fiind vorba despre un compus solubil în apă, CrP ca și ATP, nu poate fi stocat în cantitate mare.

Așa cum s-a menționat mai sus, cvasitotalitatea energiei în organismul nostru se obține prin metabolism aerob prin care oxigenul este acceptorul final de electroni iar substratul (alimentele) se oxidează total la CO_2 și H_2O. Sediul consumului de oxigen este, în orice celulă, mitocondria. Celulele care nu au mitocondrie nu pot consuma oxigenul și își obțin energia prin glicoliză anaerobă cum e cazul eritrocitelor.

Pentru a înțelege metabolismul aerob este necesară descrierea proceselor biochimice din mitocondrie: ciclul citric (Krebs) și lanțul respirator.

Bibliografie:

1. Karamanou M, Androutsos G. Antoine-Laurent de Lavoisier (1743-1794) and the birth of respiratory physiology. Thorax. 2013 Oct;68(10):978-9. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203840.
2. Metzler DE. Biochemistry - The Chemical Reactions of Living Cells. 2nd ed. Academic Press, 2003
3. Robergs RA. Quantifying H^+ exchange from muscle cytosolic energy catabolism using metabolite flux and H^+ coefficients from multiple competitive cation binding: New evidence for consideration in established theories. Physiol Rep. 2021 Apr;9(7):e14728. doi: 10.14814/phy2.14728
4. Sonkodi B. Should We Void Lactate in the Pathophysiology of Delayed Onset Muscle Soreness? Not So Fast! Let's See a Neurocentric View! Metabolites. 2022 Sep 13;12(9):857. doi: 10.3390/metabo12090857

Capitolul 1.2. Ciclul citric (ciclul Krebs sau ciclul acizilor tricarboxilici)

Anca Marcu, Edward Șeclăman

Ciclul Krebs este **placa turnantă** (prin analogie cu tablierul metalic ce folosește la rotirea locomotivelor) a metabolismului. Denumit alternativ ciclul acizilor tricarboxilici sau ciclul citric, acesta permite conectarea metabolismului glucidic, lipidic și proteic prin oxidarea unui produs comun al acestor metabolisme: molecula de acetil coenzima A (acetil-CoA). Coenzima A este un derivat al vitaminei B5 cu rol central în reacțiile catabolice și anabolice. Sediul reacțiilor din ciclul Krebs este matricea mitocondrială. Mitocondria este un organit celular cu o serie de proprietăți remarcabile ce permit desfășurarea unor procese fundamentale: ciclul Krebs, fosforilarea oxidativă de lanț respirator, beta-oxidarea acizilor grași etc. Caracteristicele structurale ale mitocondriei sunt prezentate în figura 1.2.1.

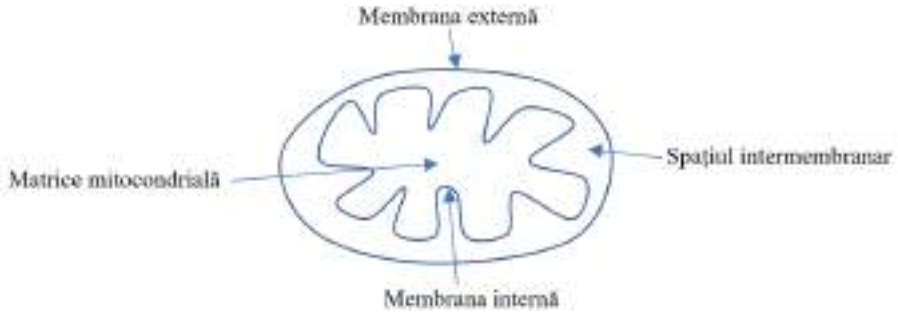


Figura 1.2.1. Structura mitocondriei

Membrana externă mitocondrială este destul de permeabilă permițând trecerea ionilor și a moleculelor cu masa moleculară relativ mică. Proteinele, dar și orice molecule mai mari de aproximativ 6000 Daltoni, nu pot trece de această membrană decât cu ajutorul translocazelor. **Membrana internă** este practic impermeabilă chiar și pentru molecule mici, inclusiv pentru ionul hidroniu H_3O^+ (pentru simplificare, în continuare se va folosi noțiunea de ion de hidrogen H^+). Prin difuzie liberă, membrana internă permite trecerea nestingherită a moleculelor de O_2 (plămân → sânge → citosol → matrice mitocondrială), CO_2 (matrice mitocondrială → citosol → sânge → plămân) și apă (în ambele sensuri, proces important în menținerea echilibrului osmotic și a volumului mitocondriei). Trecerea altor specii chimice prin această membrană e posibilă numai prin proteine de transport transmembranare, selective pentru un anumit ion sau moleculă. Moleculele transmembranare de transport asigură intrarea în matrice a piruvatului (proces esențial pentru legarea glicolizei de ciclul Krebs – vezi metabolismul glucidic), intrarea malatului și ieșirea aspartatului (proces ce asigură navetarea $NADH,H^+$ produs în citosol pe calea glicolitică – vezi lanțul respirator), ieșirea citratului (pentru sinteza de acizi grași – vezi metabolismul lipidic), respectiv transportorul de fosfat și translocaza ADP/ATP (vezi lanțul respirator).[1]

Ciclul Krebs este considerat un ciclul amfibolic, având atât rol catabolic (de oxidare terminală a acetil-CoA la CO_2) cât și rol anabolic (furnizează precursori pentru sinteza glucozei, porfirinelor, acizilor grași). Caracterul amfibolic al ciclului nu poate fi susținut decât prin existența unor reacții **anaplerotice** prin care se produc intermediarii a căror concentrație scade în urma proceselor anabolice, respectiv reacții **cataplerotice** prin care se consumă speciile intermediare din ciclu pentru diferite reacții de biosinteză.

Legătura C-C din gruparea acetil este destul de stabilă chimic, prin urmare oxidarea acestei molecule la CO_2 constituie o provocare biochimică. Soluția la această problemă o constituie reacția de

condensare a acetil-CoA cu oxalacetatul cu formare de citrat (6 atomi de C). Citratul nu se poate oxida direct deoarece gruparea hidroxil este atașată de un atom de C terțiar (legat de alți trei atomi de carbon). Următoarea reacție este una de izomerizare prin care se obține izocitratul care este un alcool secundar ce se dehidrogenează (se oxidează) decarboxilativ (elimină o moleculă de CO_2) la cetoglutarat (Figura 1.2.2.). Molecula de succinil-CoA (5 atomi de carbon), obținută printr-o nouă reacție de decarboxilare oxidativă, este o moleculă relativ instabilă ce se transformă în succinat (4 atomi de C) concomitent cu fosforilarea ADP sau GDP la trifosfații corespunzători. Aceasta este unica reacție de fosforilare de substrat din ciclul Krebs prin care se formează GTP (tipic in ficat și rinichi) sau ATP (in inimă și mușchi scheletic). Deși molecula de ATP este cea preferată în cuplajele energetice, sinteza de proteine (procesul de translație) folosește ca sursă de energie molecula de GTP. Succinatul se oxidează la fumarat (enzima care catalizează acest proces, succinat dehidrogenaza, folosește ca și cofactor un derivat de vitamina B2 - riboflavină), fumaratul adiționează apă și se transformă în malat care se oxidează la oxalacetat ce poate să reintre în ciclul Krebs. Din cele 4 reacții de oxidare (dehidrogenare), 3 sunt catalizate de enzime dependente de NAD^+ iar una are o enzimă ce folosește un cofactor derivat de la vitamina B2 (flavin adenin dinucleotid - FAD). De remarcat că producția **directă** de energie sub formă de ATP este modestă, cu doar o moleculă macroergică obținută prin oxidarea unei molecule de acetil-CoA.

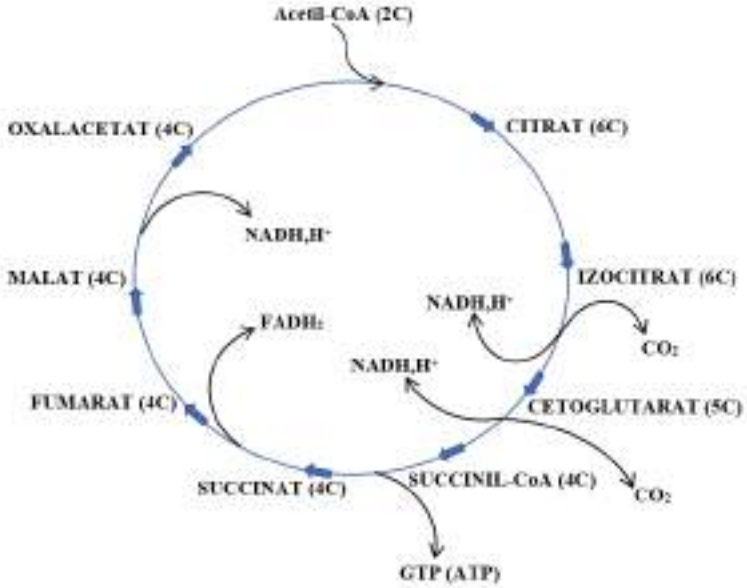


Figura 1.2.2. Reacțiile ciclului Krebs

Reacția globală a ciclului citric este:

Acetil-CoA + $3NAD^+$ + FAD + GDP (ADP) + P + $2H_2O \rightarrow$ CoA-SH + $3NADH,H^+$ + $FADH_2$ + GTP (ATP) + $2CO_2$

Factorul limitator în acest proces îl constituie disponibilul de cofactori enzimatici sub forma oxidată (NAD^+ și FAD). Pentru reciclarea cofactorilor enzimatici reduși $NADH,H^+$ și $FADH_2$ la formele oxidate este nevoie de un proces prin care oxigenul molecular să funcționeze ca acceptor de electroni. Procesul de oxidare a celor 2 cofactori enzimatici este unul puternic exergonic, iar pentru ca această energie să poată fi utilizată în sistemele vii, ea trebuie să fie eliberată gradual. Transferul de electroni, gradual, de la cofactorii reduși către oxigen se face prin intermediul componentelor lanțului respirator. Energia eliberată este cuplată cu fosforilarea ADP la ATP, fenomen ce poartă numele de fosforilare oxidativă de lanț respirator.[2]

Bibliografie:

1. Cooper GM. The Cell: A Molecular Approach. 2nd ed. Sinauer Associates, 2000
2. Koolman J, Roehm KH. Color Atlas of Biochemistry. 3rd ed. Thieme, 2013

Capitolul 1.3. Fosforilarea oxidativă de lanț respirator

Anca Marcu, Edward Șeclăman

Oxidarea parțială a glucozei la piruvat este un proces ce are loc în citosol. În absența oxigenului, regenerarea NAD^+ se realizează prin transformarea piruvatului în lactat. În prezența oxigenului, acesta poate fi acceptor de electroni permițând regenerarea cofactorului oxidat conform reacției $NADH,H^+ + 1/2O_2 \rightarrow NAD^+ + H_2O$. Apare însă o problemă: sediul consumului de oxigen este matricea mitocondrială iar membrana internă mitocondrială este impermeabilă pentru $NADH,H^+$. Fenomenul biochimic ce permite surmontarea acestui aspect se numește navetare. În timp ce transportul transmembranar presupune o trecere "fizică" a speciei chimice dintr-o parte în alta a membranei, navetarea este un proces "virtual". Se cunosc două tipuri de navetare. Navetarea malat-aspartat folosește transportorii din membrana internă mitocondrială specializați pe malat și aspartat. Reprezentarea simplificată a procesului se regăsește în figura 1.3.1. Cofactorul enzimatic citosolic redus ($NADH,H^+$) nu traversează, propriu-zis, membrana internă ci este schimbat cu forma redusă mitocondrială, în timp ce mecanismele de transport transmembranare asigură o concentrație constantă a oxalacetatului, malatului și aspartatului în citosol și în mitocondrie. Membrana externă mitocondrială nu este reprezentată deoarece, așa cum s-a menționat anterior, pentru speciile chimice cu masă moleculară sub 6000 Da trecerea prin această membrană nu este limitată, astfel încât compoziția spațiului intermembranar este similară cu cea a citosolului.

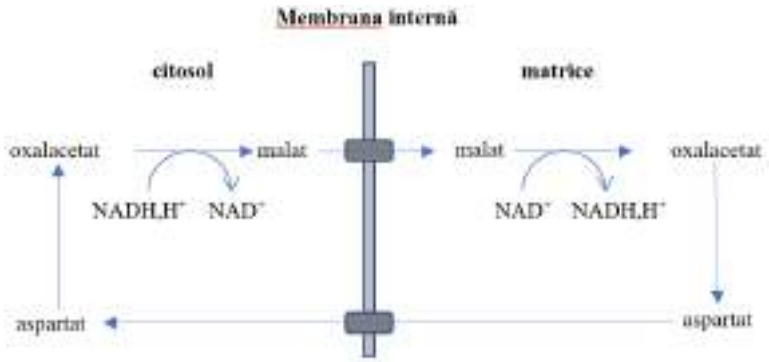


Figura 1.3.1. Navetarea malat-aspartat

Un al doilea tip de navetare (Figura 1.3.2.) este posibil prin intermediul unei enzime **glicerol 3-fosfat dehidrogenaza** care are o formă citosolică ce convertește dihidroxiaceton fosfatul (intermediar al căii glicolitice) la glicerol 3-fosfat cu regenerarea cofactorului sub formă redusă. Forma mitocondrială a acestei enzime, integrată în membrana internă mitocondrială, va cataliza reacția inversă de regenerare a dihidroxiaceton fosfatului concomitent cu preluarea electronilor (reducerea) cofactorului flavinic FAD la $FADH_2$. De remarcat că acest tip de navetare schimbă $NADH,H^+$ cu $FADH_2$ iar derivatul flavinic redus se oxidează în prezența oxigenului printr-o reacție mai puțin exergonică decât oxidarea cofactorului derivat de la vitamina B3 (vezi mai jos). Acest tip de navetare este secundară în organismul nostru, fiind un sistem de back-up pentru navetarea majoră malat-aspartat, dar conferă avantajul unei viteze mari prin implicarea unui singur proces biochimic (aspect important în mușchi și creier).

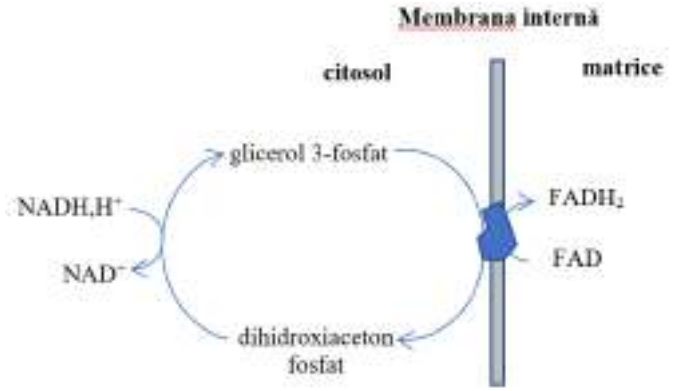


Figura 1.3.2. Navetarea dihidroxiaceton fosfat – glicerol 3-fosfat

Lanțul respirator numit și lanțul de transport al electronilor este constituit dintr-o serie de complexe proteice ce se găsesc integrate în membrana internă mitocondrială. Acest sistem este specializat pe transportul electronilor de la cofactorii enzimatici reduși $NADH,H^+$ și $FADH_2$ către acceptorul final de electroni, molecula de oxigen. În acest mod se asigură regenerarea formei oxidate a cofactorilor enzimatici și producția de apă metabolică. Deoarece aceste reacții de oxidare în prezența oxigenului sunt puternic exergonice, este necesar ca procesul să fie ”fracționat” în mai multe etape, cu eliberarea treptată de energie. Reprezentarea canonică a lanțului respirator indică 5 complexe notate cu litere romane I – V. De drept, numai complexele I, III și IV fac parte din lanțul respirator. Complexul II este complexul succinat dehidrogenaza și aparține ciclului Krebs. Complexul V se numește ATP-sintetaza și nu este implicat în procesele redox precum complexele I-IV. Participarea complexelor I-IV la reacțiile de oxido-reducere este consecința structurii lor de tip metalo-proteice. Complexele I-IV conțin ioni de Fe iar complexul IV conține suplimentar ioni de Cu.[1]

Trecerea electronilor de la cofactorii enzimatici reduși către oxigen prin intermediul complexelor lanțului respirator este un proces exergonic. Energia liberă eliberată nu poate fi recuperată direct sub formă de legătură macroergică în ATP ci este folosită pentru a pompa activ protoni H^+ din matricea mitocondrială în spațiul intermembranar. Acest proces activ face ca matricea mitocondrială să aibă un pH de aproximativ 8 (ușor alcalin), în timp ce citosolul și spațiul intermembranar să păstreze un pH in jurul valorii neutre. Așa cum se va vedea mai departe, acest gradient de protoni constituie forța motrice a sintezei de ATP prin intermediul complexului V.

Structura lanțului respirator este schematizată în figura 1.3.3. $NADH,H^+$ provine din citosol (calea glicolitică) prin navetarea malat-aspartat, oxidarea piruvatului la acetil-CoA (proces ce se desfășoară în matrice mitocondrială și permite cuplarea metabolismului glucidic cu ciclul Krebs), ciclul Krebs și beta-oxidarea acizilor grași (vezi metabolismul lipidelor). Cei doi electroni de pe cofactorul redus sunt transferați către complexul I al lanțului respirator, proces ce permite regenerarea cofactorului sub forma oxidată ce se poate implica într-un nou proces oxidativ (ciclul Krebs, beta-oxidare a acizilor grași). Acest prim transfer de electroni este un proces exergonic suficient pentru a asigura pomparea activă a protonilor din matrice în spațiul intermembranar. Complexele redox ale lanțului respirator sunt fixe și separate între ele prin membrana internă mitocondrială ce funcționează ca un izolator electric. Pentru a transfera electronii de pe complexul I pe complexul III este necesară existența unei molecule puternic lipofilă (cu afinitate pentru faza grasă, respectiv membrana internă mitocondrială) care să fie mobilă și să circule între complexul I și complexul III. Această moleculă se numește ubichinonă (coenzima Q) și este responsabilă de transferul de electroni de pe complexul I către complexul III prin trecerea reversibilă $Q \leftrightarrow QH_2$.

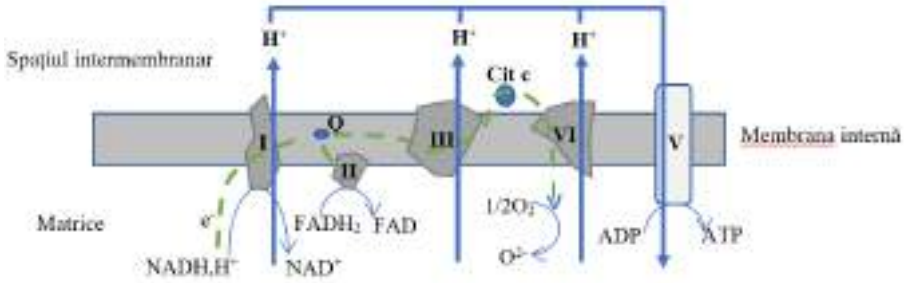


Figura 1.3.3. Lanțul respirator. I-V complexele lanțului respirator, săgețile cu linie continuă reprezintă fluxul de protoni H^+, iar săgețile cu linie intreruptă reprezintă fluxul de electroni

Sintetic, oxidarea NADH, H^+ pe lanțul respirator poate fi descrisă astfel:

Complexul I (NADH dehidrogenaza): Acceptă electroni de la NADH,H^+ (care se convertește în forma oxidată și reia procesele de oxidare biologică) și îi transferă către ubichinonă care se reduce Q $\rightarrow$ QH_2 (forma redusă se numește ubichinol). Procesul este suficient de exergonic ca să fie cuplat cu transferul de protoni ($4H^+$) din matrice în spațiul intermembranar.

Complexul III (ubichinol – citocrom c reductaza): Acceptă electroni de la QH_2 și îi transferă către citocromul c, care se reduce concomitent cu oxidarea QH_2 la Q ce poate astfel să își reia rolul de transportor de electroni de la complexul I către complexul III. Citocromul c este o proteină relativ mică, puternic solubilă în apă, mobilă pe suprafața externă a membranei interne mitocondriale, asigurând transferul de electroni de la complexul III către complexul IV. Procesul este suficient de exergonic ca să fie cuplat cu transferul de protoni ($4H^+$) din matrice în spațiul intermembranar.

Complex IV (Citocrom c oxidaza): Acceptă electroni de la citocromul c și îi transferă către oxigen, astfel citocromul c se oxidează, iar oxigenul se reduce cu formare de apă. Citocromul c oxidat își reia rolul de transportor de electroni de la complexul III către complexul IV. Procesul este suficient de exergonic ca să fie cuplat cu transferul de protoni ($4H^+$) din matrice în spațiul intermembranar.

Așa cum s-a precizat la ciclul Krebs, una din enzime (succinat dehidrogenaza) este o enzimă FAD dependentă ce catalizează oxidarea succinatului la fumarat. Procesul de oxidare al fiecărei molecule de acetil-CoA va genera, alături de 3 molecule de NADH,H^+ și o moleculă de $FADH_2$. Reacția $FADH_2$ cu oxigenul pe lanțul respirator este mai puțin exergonică decât procesul de oxidare al NADH,H^+ ceea ce se traduce prin imposibilitatea $FADH_2$ de a ceda electronii către complexul I. Prin transferul electronilor către complexul III, cofactorul flavinic prin oxidare, va ”pompa” mai puțini protoni în spațiul intermembranar în raport cu NADH,H^+. Succinat dehidrogenaza (numită și **complexul II**) este un complex enzimatic inclus în membrana internă mitocondrială, cu o subunitate responsabilă de reacția succinat $\rightarrow$ fumarat din ciclul Krebs și cu celelalte subunități implicate în transferul electronilor de la $FADH_2$ către ubichinonă. În mod eronat, o serie de reprezentări schematice ale lanțului respirator lasă să se înțeleagă că și celelalte surse de $FADH_2$ (navetarea dihidroxiaceton fosfat – glicerol 3-fosfat, beta oxidarea acizilor grași, oxidarea unor aminoacizi) regenerează molecula oxidată de FAD prin intermediul aceluiași complex II. În realitate, există aproximativ nouă complexe proteice integrate în membrana internă mitocondrială, fiecare din ele fiind specifice transferului de electroni de la derivatul flavinic redus la ubichinonă (și mai departe către complexul III) în funcție de tipul de enzimă dependentă de cofactorul FAD.[2]

Prin transferul de electroni pe lanțul respirator, de pe cofactorul enzimatic redus către oxigen, se realizează un gradient important de H^+ (concentrație mare în spațiul intermembranar și concentrație mică în matricea mitocondrială). Practic, fiecare pereche de electroni transferată de la NADH,H^+ către oxigen va asigura pomparea activă a 10 ioni H^+ din matrice în spațiul intermembranar. În cazul FADH2 se vor pompa 6 ioni H^+ deoarece acest cofactor se oxidează printr-un proces mai puțin exergonic în raport cu cofactorul niacinic. Membrana internă mitocondrială este impermeabilă pentru protoni.

Întoarcearea acestora în matrice se poate realiza printr-un complex proteic numit complexul V sau ATP sintetaza. Procesul exergonic de ”scurgere” a protonilor din spațiul intermembranar către matrice este cuplat cu sinteza ATP din ADP și P. Fenomenul poartă numele de chemiosmoză și este responsabil de sinteza majorității moleculelor de ATP în organismul nostru. Complexul V poate fi asemănat cu o moară de apă alimentată cu protoni. Rotirea rotorului molecular din acest complex este cuplată cu ”condensarea” ADP și P pentru a forma ATP. Este important de precizat că fenomenul descris este unul de cuplaj mecano-chimic, adică energia mecanică de rotire a turbinii moleculare (prin analogie cu moara de apă) este recuperată printr-o reacție de condensare chimică ADP + P → ATP. În sprijinul acestei analogii vine observația experimentală că orice proces prin care se realizează rotirea rotorului molecular din complexul V va asigura generarea de ATP independent de prezența protonilor! Viteza cu care se rotește rotorul molecular din complexul V este impresionantă, de aproximativ 6000 rotații pe minut. Fiecare rotație completă este responsabilă de sinteza unei molecule de ATP. Pentru o rotație completă este nevoie de trecerea a 3 protoni din spațiul intermembranar în matrice. Totodată, un proton va fi necesar pentru transportul P, ADP și ATP de-a lungul membranei interne mitocondriale. Practic, sunt necesari 4 H^+ pentru fiecare moleculă de ATP sintetizată. Această observație permite să calculăm că pentru fiecare moleculă de NADH,H^+ oxidată pe lanțul respirator se vor genera 2,5 molecule de ATP (10 protoni ”pompați”/4 protoni necesari sintezei unei molecule de ATP) respectiv 1,5 molecule ATP pentru fiecare moleculă de FADH2 (6 protoni ”pompați”/4 protoni necesari sintezei unei molecule de ATP). Acest bilanț energetic permite calcularea numărului total de molecule de ATP obținute prin oxidarea unei molecule de acetil-CoA pe ciclul Krebs și lanțul respirator: 1 moleculă ATP direct din Krebs (fosforilare de substrat), 7,5 molecule ATP din cele 3 molecule de NADH,H^+ oxidate pe lanțul respirator și 1,5 molecule de ATP din molecula de $FADH_2$ oxidată pe lanțul respirator, ceea ce duce la posibilitatea de sinteză de 10 molecule de ATP pentru o moleculă de acetil-CoA oxidată complet. Schematic, bilanțul energetic total, pornind de la o moleculă de glucoză, prin oxidare totală la CO2 și apă este:

2 ATP prin fosforilare de substrat pe calea glicolitică + 2 NADH,H^+ + 2 molecule de piruvat

Cele două molecule de cofactor redus se navetează în matricea mitocondrială unde, în funcție de varianta de navetare, vor genera, pe lanțul respirator, **5** (navetarea malat-aspartat) sau **3 molecule de ATP** (navetarea dihidroxiaceton fosfat – glicerol 3-fosfat)

Cele două molecule de piruvat vor intra în matricea mitocondrială și vor suferi o reacție de oxidare decarboxilativă cu formarea de două molecule de acetil-CoA, 2 NADH,H^+ și 2 CO_2 (proces prin care se asigură conectarea glicolizei cu ciclul Krebs)

Cele două molecule de NADH,H^+ vor genera **5 ATP** pe lanțul respirator.

Cele două molecule de acetil-CoA vor genera **20 ATP** (vezi calculul de mai sus) pe Krebs și lanț respirator.

Bilanț total = 32 sau 30 molecule ATP pentru o moleculă de glucoză

Reacția de oxidare totală a glucozei în organismul nostru este:

$C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \rightarrow 6CO_2 + 6H_2O$ (+ 32 sau 30 ATP)

Aceasta se traduce, din perspectiva eficienței consumului de oxigen, în obținerea a aproximativ **2,6 molecule de ATP pentru fiecare atom de oxigen consumat** (raportul se numește raport P/O și este rezultatul împărțirii 32 molecule ATP/12 atomi oxigen). Importanța biochimică a acestui raport poate fi înțeleasă prin compararea rezultatului pentru oxidarea totală a glucozei cu oxidarea palmitatului (un acid gras comun cu 16 atomi de carbon). Oxidarea acizilor grași, proveniți din hidroliza trigliceridelor, presupune, într-o primă etapă, un proces de beta-oxidare (vezi capitolul de metabolism lipidic), în care procesul global este:

$C_{16}H_{32}O_2 + 23O_2 \rightarrow 16CO_2 + 16H_2O$ (+ 8 acetil-CoA + 7 NADH,H^+ + 7 $FADH_2$)

8 acetil-CoA va genera **80 ATP**

7 $NADH,H^+$ va genera **17,5 ATP**

7 $FADH_2$ va genera **10,5 ATP**

TOTAL = 106 molecule ATP/molecula palmitat oxidată (se consumă 2 molecule ATP pentru fiecare palmitat ce este activat la palmitoil-CoA, condiție necesară oxidării acizilor grași)

Raportul P/O pentru palmitat este de aproximativ **2,3 molecule ATP sintetizate pentru fiecare atom de oxigen consumat** un raport mai mic decât cel rezultat din oxidarea glucozei.

Deși un gram de palmitat generează mai mult ATP ca un gram de glucoză (calculele biochimice au condus la 0,41 moli ATP obținuți pentru 1 g palmitat, respectiv 0,17 moli ATP pentru 1 g de glucoză), raportul P/O este superior în cazul glucozei! Această observație e importantă în ischemia cardiacă. În mod normal, cea mai mare parte din acetil-CoA din inimă provine din beta-oxidarea acizilor grași (aproximativ 60-70 %). Această preferință metabolică pentru acizi grași, în cazul inimii este justificată datorită eficienței energetice mari pentru fiecare gram de acid gras oxidat în condiția în care oxigenul nu este un factor limitator. În ischemia cardiacă, situație în care disponibilul de oxigen e alterat, devine benefică blocarea parțială a utilizării acizilor grași și trecerea inimii pe un metabolism oxidativ al glucozei care vine cu o eficiență superioară pentru fiecare gram de oxigen consumat. Trimetazidina este folosită ca medicament în angina pectorală prin inhibarea metabolismului cardiac al acizilor grași, îmbunătățind astfel abilitatea inimii de a folosi glucoza ca și sursă de energie.[3] De remarcat faptul că rezistența la insulină modifică abilitatea inimii de a trece la folosirea glucozei ca sursă de energie eficientă în condițiile unei limitări a disponibilului de oxigen.[4]

Se impune precizarea că ATP sintetaza nu este singura soluție pentru trecerea protonilor din spațiul intermembranar în matrice. În **țesutul adipos brun** există o proteină specializată în decuplarea oxidării pe lanțul respirator de sinteza de ATP. Termogenina permite ”forarea” protonilor prin membrana internă mitocondrială, ocolind complexul V, transformând astfel energia protonilor în căldură. Acest fenomen este important pentru termogeneză (generare de căldură) la nou-născuții mamiferelor. Un mecanism fiziologic de termogeneză este frisonul. Practic, energia stocată este convertită în ATP, care folosește pentru a realiza contracția musculară prin hidroliza ATP la ADP și P. O parte din această energie este convertită în căldură însă, cum este și normal, cea mai mare parte devine lucru mecanic (contracție musculară). Acest proces prin care se contractă mușchii pentru a genera căldură nu este unul economic. Transformarea directă în căldură a protonilor pompați în spațiul intermembranar prin intermediul termogeninei este un proces mult mai eficient și asigură termoreglarea nou-născuților, dar și supraviețuirea la mamiferele ce hibernează. Cu titlul de curiozitate: o moleculă mică, 2,4-dinitrofenolul, poate funcționa ca protonofor (asigură forarea protonilor spre matricea mitocondrială) ceea ce duce, la fel ca la termogenină, la conversia energiei stocate sub formă de grăsimi în căldură. Trebuie precizat că o creștere a temperaturii corpului cu 2 °C crește consumul de energie al corpului cu aproximativ 20 %. Acest fapt se traduce prin ”arderea” suplimentară a aproximativ 40 g de grasime/zi. Administratea de 2,4-dinitrofenol a fost una din primele soluții de ”slăbire” pentru persoanele supraponderale, dar și pentru reliefarea mușchilor la cei ce practicau bodybuiding. Rapoartele medicale din anii 1930 indică un potențial de slăbire de până la 1,5 kg/săptămână. Practic, fiecare 100 mg de 2,4-dinitrofenol crește metabolismul bazal cu aproximativ 10% (echivalent cu creșterea temperaturii cu 1 °C). Inițial, această substanță se vindea fără prescripție în farmacii, însă curând a fost retrasă datorită efectelor toxice potențial letale (o parte din utilizatori au decedat după ce au fost monitorizați cu temperatură de peste 43 °C).[5]

Bibliografie:

1. Kohler A, Barrientos A, Fontanesi F, Ott M. The functional significance of mitochondrial respiratory chain supercomplexes. EMBO Rep. 2023 Nov 6;24(11):e57092. doi: 10.15252/embr.202357092

2. Gnaiger E. Complex II ambiguities-FADH2 in the electron transfer system. J Biol Chem. 2024 Jan;300(1):105470. doi: 10.1016/j.jbc.2023.105470. Epub 2023 Nov 22. Erratum in: J Biol Chem. 2024 Dec;300(12):108009. doi: 10.1016/j.jbc.2024.108009
3. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. Circ Res. 2000 Mar 17;86(5):580-8. doi: 10.1161/01.res.86.5.580
4. Makrecka-Kuka M, Liepinsh E et al. Altered mitochondrial metabolism in the insulin-resistant heart. Acta Physiol (Oxf). 2020 Mar;228(3):e13430. doi: 10.1111/apha.13430
5. Grundlingh J, Dargan PI, El-Zanfaly M, Wood DM. 2,4-dinitrophenol (DNP): a weight loss agent with significant acute toxicity and risk of death. J Med Toxicol. 2011 Sep;7(3):205-12. doi: 10.1007/s13181-011-0162-6

Secțiunea 2. Metabolismul Glucozei

Capitolul 2.1. Glicoliza

Paula Ciordaș, Mirabela Romanescu, Aimée Chiș, Ioan Ovidiu Sîrbu,

Glucidele reprezintă principala sursă de energie a organismului uman, fiind implicate în menținerea homeostaziei energetice și susținerea funcțiilor vitale ale tuturor celulelor, fiind utilizate fie pentru producerea de ATP, fie stocate sub formă de glicogen sau transformate în lipide.

Metabolismul glucidic cuprinde ansamblul căilor biochimice prin care glucidele sunt procesate în funcție de necesitățile energetice și nutriționale ale organismului. Aceste căi includ: glicoliza, gluconeogeneza, glicogenogeneza, glicogenoliza, metabolismul fructozei, galactozei și lactozei.

2.1.1. Prezentare generală și semnificație biologică

Glicoliza este calea metabolică fundamentală prin care glucoza (șase atomi de carbon) este transformată în piruvat (trei atomi de carbon), cu un câștig net de 2 molecule de ATP și 2 molecule de NADH per moleculă de glucoză. Glicoliza reprezintă pasul inițial și crucial al respirației celulare și este prezentă în citoplasma tuturor celulelor vii (procariote și eucariote), permițând adaptarea la condițiile ambientale fluctuante de oxigen. Este o cale ancestrală, conservată în evoluție, care, pe lângă energie, furnizează intermediari pentru alte căi metabolice, cum ar fi gluconeogeneza, sinteza acizilor grași și calea pentozo-fosfaților. Glicoliza are astfel un rol critic în adaptarea metabolică în diverse contexte fiziologice, de la funcțiile celulare bazale până la furnizarea rapidă de energie în timpul activității fizice intense sau privării de oxigen.

2.1.2. Mecanismele de absorbție a glucozei

Glucoza pătrunde în celule în primul rând prin difuzie facilitată, mediată de o familie de transportori specifici – proteinele GLUT. Acestea au activități adaptate în funcție de cerințele energetice specifice fiecărui țesut și de disponibilitatea sistemică a glucozei. Astfel, diferite izoforme deservesc țesuturi specifice:

1. GLUT1 și GLUT3 asigură absorbția bazală continuă a glucozei, esențială pentru funcția cerebrală, bariera hematoencefalică și bariera placentară, precum și pentru metabolismul hematiilor.
2. GLUT2 este prezent în special în ficat și celule beta pancreatice (dar și în rinichi și tractul gastro-intestinal) unde acționează ca un senzor de glucoză, jucând un rol esențial în secreția de insulină și reglarea sistemică a glicemiei.
3. GLUT4 este exprimat predominant în mușchii scheletici, inimă și adipocite, prezintă sensibilitate la insulină, contribuind la captarea glucozei postprandial.
4. GLUT5 este specializat în transportul fructozei.

Celulele pot regla utilizarea glucozei (și, implicit, nivelul glicemiei) prin modularea numărului, recrutării membranare și a activității acestor transportori.

2.1.3. Calea glicolitică

Conceptual, cele zece etape ale glicolizei pot fi împărțite în două faze distincte:

1. Faza de investiție energetică: Glucoza captată este rapid fosforilată la glucoză-6-fosfat (sub acțiunea Glucokinazei/Hexokinazei), ceea ce împiedică exportul acesteia din celule. Glucoza-6-fosfat este apoi izomerizată în fructoză-6-fosfat, urmată de fosforilarea în fructoză-1,6-bisfosfat sub acțiunea FosfofructoKinazei-1 (PFK-1), etapă

critică ce angajează glucoza ireversibil pe calea glicolizei. Fructoza-1,6-bisfosfat este ulterior scindată în două molecule cu trei atomi de carbon - gliceraldehida-3-fosfat (GAP) și dihidroxiaceton-fosfat (DHAP) - care se interconvertesc rapid sub acțiunea Triozofosfat Izomerazei. Transformarea glucozei în fructoză-1,6-bisfosfat consumă două molecule de ATP.

2. Faza de recuperare a energiei: Cele doua trizaharide sunt transformate în două molecule de piruvat, generând 4 ATP și 2 NADH (cu câștig net de 2 ATP). GAP este oxidată sub acțiunea Gliceraldehid-3-fosfat Dehidrogenazei la 1,3-bisfosfoglicerat (1,3-BPG), intermediar de înaltă energie ce facilitează generarea de ATP prin fosforilarea la nivel de substrat de către fosfoglicerat kinază. Rearanjamentele ulterioare catalizate de Fosfoglicerat Mutază și Enolază conduc la fosfoenolpiruvat (PEP), intermediar care transferă (sub acțiunea Piruvat Kinazei) un reziduu fosfat către ADP, producând ATP și piruvat și încheind secvența glicolitică.

Glicoliza se desfășoară în citoplasmă și, în funcție de disponibilitatea oxigenului, piruvatul poate fi convertit aerob la acetil-CoA sau anaerob la lactat.

2.1.4. Mecanisme de reglare a glicolizei

Reglarea glicolizei se realizează în principal la nivelul celor trei etape enzimatice ireversibile catalizate de Hexokinază/Glucokinază (reacția 1), FosfofructoKinază-1 (reacția 3) și Piruvat Kinază (reacția 10):

1. Hexokinaza are o afinitate ridicată (Km scăzut) pentru glucoză și este inhibată de produsul său de reacție, glucoza-6-fosfat. Glucokinaza (izoenzima specifică ficatului) are o afinitate mai mică (Km ridicat), nu este inhibată de glucoza-6-fosfat și acționează ca un senzor de glucoză care adaptează absorbția hepatică la concentrația de glucoză din sânge.
2. FosfofructoKinaza-1 este enzima care controlează etapa limitantă a vitezei glicolizei. Activitatea ei este dependentă de starea energetică celulară, fiind activată de AMP, ADP și fructoză 2,6-bisfosfat și inhibată de ATP și citrat.
3. Piruvat-Kinaza este activată (prin mecanism feed-forward) de fructoza-1,6-bisfosfat. Activitatea ei este modulată prin fosforilare/defosforilare sub acțiunea insulinei și glucagonului, adaptând răspunsul metabolic celular la fluctuațiile sistemice ale glucozei.

2.1.5. Reglajul tisular-specific

Țesuturile folosesc mecanisme flexibile de reglare și izoforme enzimatice distincte pentru a-și satisface propriile nevoi metabolice:

- **Creierul și eritrocitele:** în aceste țesuturi glicoliza este sursa principala de energie. În aceste țesuturi se exprima predominant Hexokinaza (cu Km scăzut), asigurând fosforilarea maximă a glucozei chiar și la concentrații plasmatice scăzute;
- **Ficatul:** Exprimă predominant Glucokinaza (Km ridicat), ceea ce îi oferă un rol de senzor metabolic și de tampon al glicemiei postprandiale. În plus, glicoliza hepatică este sensibilă la concentrațiile de citrat și fructoză-2,6-bisfosfat, reflectând starea energetică celulară și, respectiv, abundența sistemică a glucozei;
- **Mușchiul scheletic și țesutul adipos:** Utilizează transportori GLUT4 insulino-sensibili care cresc importul intracelular postprandial de glucoză. Activarea glicolizei (inclusiv sub acțiunea AMPK activate de scăderea raportului ATP/AMP) crește sinteza de ATP și, respectiv, generarea de intermediari pentru sinteza lipidelor;

- **Celule beta pancreatice:** Exprimă GLUT2 și Glucokinază, care funcționează sinergic ca un „senzor de glucoză”, permițând monitorizarea în timp real a glicemiei pentru controlul eliberării de insulină.

2.1.6. Relevanța clinică

Glicoliza nu este doar o cale de generare a ATP, ci și un nod metabolic central, profund implicat în biologia tumorală, ischemie, funcția imunitară și patologia metabolică. Perturbările acestui proces pot influența semnificativ prognosticul bolilor și pot reprezenta ținte pentru terapii personalizate. Înțelegerea glicolizei și a reglării acesteia este esențială pentru interpretarea stărilor metabolice, proiectarea intervențiilor terapeutice care vizează metabolismul și gestionarea bolilor asociate cu metabolismul energetic modificat.

Unul dintre cele mai studiate exemple ale importanței clinice a glicolizei este biologia cancerului. Majoritatea celulelor tumorale prezintă un flux glicolitic accelerat, fenomen cunoscut sub denumirea de efect Warburg. Acesta se caracterizează prin absorbția crescută de glucoză (prin supra-exprimarea transportorilor GLUT1/GLUT3) si producție masivă de lactat, chiar și în condiții de oxigen adecvat (glicoliză aerobă). Această reprogramare metabolică oferă avantaje selective pentru țesutul tumoral, cum ar fi un aport de ATP rapid accesibil pentru diviziune celulară accelerată, accelerarea producției de intermediari metabolici necesari pentru sinteza de acizi nucleici, lipide și aminoacizi și acidifierea micro-ambientului tumoral, favorizând invazia și metastazarea și inhibând infiltratul imun antitumoral. Pe de alta parte, glicoliza crescută stă la baza detecției tumorilor prin PET-CT cu fluoro-deoxi-glucoză (FDG), iar enzimele glicolitice (ex.: LDH-A, PFKFB3) și transportorii de glucoză devin ținte terapeutice în dezvoltarea tratamentelor antitumorale.

În condiții de ischemie sau hipoxie tisulară (infarct miocardic, accident vascular cerebral, insuficiență respiratorie), glicoliza devine principala sursă de ATP pentru celule, în special pentru neuroni, cardiomiocite și celulele endoteliale. Lipsa oxigenului inhibă fosforilarea oxidativă, iar glicoliza anaerobă devine sursa majoră de energie, iar acumularea de lactat și acidoza locală contribuie la leziunile celulare secundare și inflamație. Înțelegerea acestui mecanism este esențială în terapia ischemiei și în strategii de protecție celulară (ex.: hipotermie terapeutică, inhibitori ai transportului lactatului etc.).

Există afecțiuni metabolice ereditare rare care implică enzime ale glicolizei. Deficitul de Piruvat Kinază este o cauză frecventă de anemie hemolitică congenitală, prin afectarea metabolismului energetic al eritrocitelor, care depind exclusiv de glicoliză. Deficitul de FosfofructoKinază (boala Tarui) afectează mușchiul scheletic, producând intoleranță la efort și crampe musculare. Alte tulburări pot afecta transportul glucozei sau reglarea enzimatică (deficit de GLUT1: encefalopatie, epilepsie, întârziere cognitivă).

Bibliografie:

1. Berg JM, Tymoczko JL, Gatto GJ, Stryer L. Biochemistry. 10th ed. New York: W.H. Freeman; 2023.
2. Chaudhry R, Varacallo MA. Biochemistry, Glycolysis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [updated 2023 Aug 8].
3. Chandel NS. Glycolysis. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2021;13(5):a040535.Thorens B, Mueckler M. Glucose transporters in the 21st Century. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2010;298(2):E141-5.
4. Navale AM, Paranjape AN. Glucose transporters: physiological and pathological roles. Biophys Rev. 2016;8(1):5-9.

5. Lenzen S. A fresh view of glycolysis and glucokinase regulation: history and current status. J Biol Chem. 2014;289(18):12189-94.Kierans SJ, Cormac TT. Glycolysis: A multifaceted metabolic pathway and signaling hub. J Biol Chem. 2024;300(11):107906.
6. Liao Y, Xie H, Cheng B. Review of aerobic glycolysis and its key enzymes – new targets for lung cancer therapy. Thor Cancer. 2014;6:17-24.
7. Vaupel P, Multhoff G. Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding. J Physiol. 2021;599(6):1745-57.
8. Sun X, Peng Y, Zhao J, et al. Discovery and development of tumor glycolysis rate-limiting enzyme inhibitors. Bioorg Chem. 2021;112:104891.
9. Chen S, Zou Y, Song C, et al. The role of glycolytic metabolic pathways in cardiovascular disease and potential therapeutic approaches. Basic Res Cardiol. 2023;118(1):48.
10. Zanella A, Fermo E, Bianchi P, Valentini G. Red cell pyruvate kinase deficiency: molecular and clinical aspects. Br J Haematol. 2005;130(1):11-25.
11. Vora S. Isozymes of phosphofructokinase. Isozymes Curr Top Biol Med Res. 1983;11:3-23.
12. De Giorgis V, Veggiotti P. GLUT1 deficiency syndrome 2013: current state of the art. Seizure. 2013;22(10):803-11.

Capitolul 2.2. Gluconeogeneza

Mirabela Romanescu, Paula Ciordaș, Ioan Ovidiu Sîrbu, Aimée Chiș

2.2.1. Prezentare generală și semnificație biologică

Gluconeogeneza este calea metabolică prin care glucoza este sintetizată din precursori non-glucidici, asigurând homeostazia glicemiei și aprovizionarea corespunzătoare cu glucoză a țesuturilor vitale în timpul postului sau a cererii crescute de energie.

Gluconeogeneza este un proces biosintetic vital, consumator de energie (sub forma de ATP și GTP) care are loc în principal în ficat și rinichi, unde glucoza este generată din substraturi precum lactat, glicerol și aminoacizi glucogeni. Această cale este crucială pentru menținerea nivelului glicemiei în timpul postului, foametei, dietelor sărace în carbohidrați sau exercițiilor fizice intense, prevenind hipoglicemia. In principiu, funcționează în contrapartidă cu glicoliza, fără însă a fi o simplă inversare a acesteia. În afară de eucariote, mecanisme gluconeogenetice au fost identificate și în bacterii, fungi și plante.

2.2.2. Calea gluconeogenetică

Gluconeogeneza implică o serie de reacții enzimatice distribuite între mitocondrii și citosol:

1. Etapa inițială, în mitocondrii: presupune conversia ATP-dependentă a piruvatului (sub acțiunea piruvat carboxilazei) la oxaloacetat. Această enzimă este activată de acetil-CoA și inhibată de ADP și glucoză. Deoarece oxaloacetatul nu poate traversa direct membrana mitocondrială, este redus la malat, care este apoi exportat în citosol.
2. Conversia la fosfoenolpiruvat (PEP): în citosol, malatul este oxidat înapoi la oxaloacetat, care este apoi decarboxilat și fosforilat în PEP de către Fosfoenolpiruvat Carboxikinază (PEPCK).
3. Pașii următori oglindesc glicoliza în sens invers, transformând PEP înapoi în fructoză-1,6-bisfosfat. Procesarea ulterioară a fructozei-1,6-bisfosfat se realizează folosind enzime specializate:

- Fructoza-1,6-Bisfosfataza transformă fructoza-1,6-bisfosfat în fructoză-6-fosfat (etapa de limitare a ratei);
- FosfoglucoIzomeraza transformă fructoza-6-fosfat în glucoză-6-fosfat;
- Glucoza-6-Fosfataza hidrolizează glucoza-6-fosfat pentru a elibera glucoza în interiorul reticulului endoplasmatic. Acest pas final are loc doar în ficat și rinichi, permițând eliberarea glucozei în circulația sanguină.

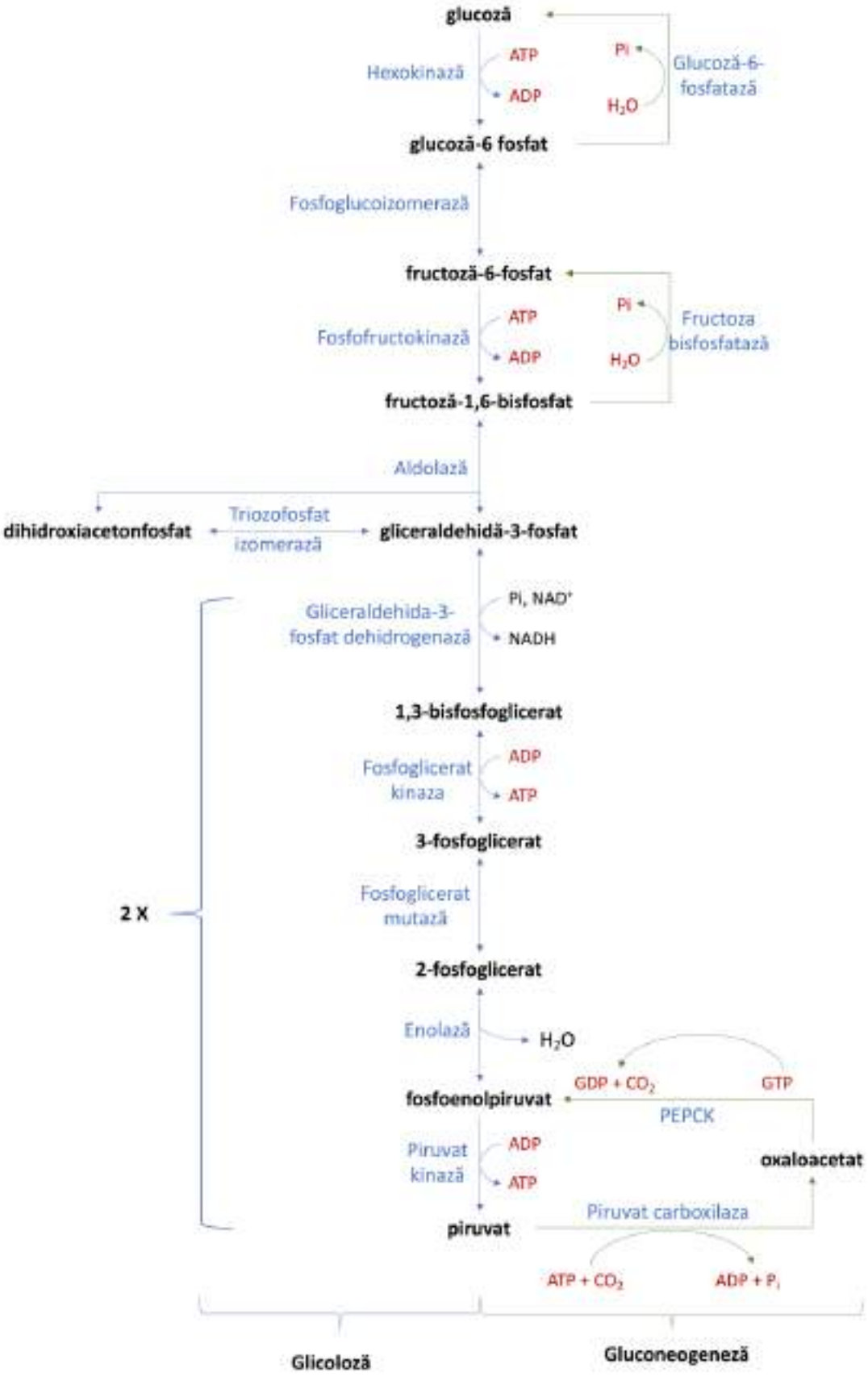


Figura 2.2.1. Calea gluconeogenetică

2.2.3. Precursori gluconeogenetici

Pe lângă piruvat, și alte substraturi non-glucidicice pot servi ca precursori pentru gluconeogeneză:

- Lactatul, produs prin glicoliză anaerobă în mușchi, este transportat în ficat și transformat în glucoză prin ciclul Cori;
- Glicerolul (derivat din hidroliza trigliceridelor în țesutul adipos) intră în secvența gluconeogenetică după conversia în dihidroxiacetonfosfat;
- Aminoacizi glucogenii (care pot fi transformați în piruvat sau intermediari ai ciclului TCA și care ulterior pot fi convertiți în oxaloacetat, punctul de intrare în gluconeogeneză);
- Acizii grași cu lanț impar (care generează prin beta-oxidare propionil-CoA) și anumiți corpi cetonici (acetona - în postul prelungit, sever sau diete ketogene).

2.2.4. Mecanisme de reglaj

Controlul gluconeogenezei este în strânsă legătură cu starea metabolică a organismului:

1. Reglarea alosterică: Acetil-CoA (semnalând energie în abundență) activează Piruvat Carboxilaza, iar ADP (semnalizează energie redusă) o inhibă; AMP și fructoză-2,6-bisfosfat inhibă Fructoza-1,6-Bisfosfataza, reducând de asemenea sinteza glucozei.
2. Controlul hormonal: Glucagonul stimulează gluconeogeneza prin promovarea fosforilării dependente de AMPc, creșterea activităților PEPCK și Fructozo-1,6-Bisfosfatazei și inhibarea glicolizei. Insulina acționează antagonist prin suprimarea enzimelor gluconeogenetice și promovarea glicolizei.
3. Reglarea transcripțională: Insulina inhibă factorii de transcripție (cum ar fi FOXO6) care stimulează expresia genelor gluconeogenetice în timpul postului. Rezistența la insulină perturbă acest efect, ducând la gluconeogeneză crescută în afecțiuni precum diabetul zaharat de tip 2.
4. Consumul de energie: Calea gluconeogenetică consumă 4 molecule de ATP și 2 GTP per glucoză sintetizată, astfel că disponibilitatea energetică celulară este esențială.

2.2.5. Reglajul tisular-specific

- **Ficat:** este localizarea primară a gluconeogenezei pornind de la lactat, glicerol și aminoacizi. În funcție de statusul nutrițional al organismului, ficatul comută eficient și rapid între glicogenoliză și gluconeogeneză;
- **Cortexul renal:** este activ gluconeogenetic în special în timpul postului prelungit și în condiții patologice (diabet zaharat), folosind în principal lactat, glicerol și glutamină;
- **Intestin și creier (astrocite):** activitatea gluconeogenetică susține nevoile locale de glucoză;
- **Mușchiul scheletic:** nu este un efector propriu-zis de gluconeogeneză (absența Glucoza-6-Fosfatazei, împiedică eliberarea glucozei în circulație), dar furnizează ficatului substraturi gluconeogenetice precum alanina și lactatul.

2.2.6. Relevanța clinică

Gluconeogeneza joacă un rol esențial în menținerea echilibrului glicemic, mai ales în condiții de stres metabolic, post alimentar sau deficit insulinic. Dereglările acestei căi, fie prin exces, ca în diabetul de tip 2, fie prin deficiență enzimatică, ca în bolile metabolice congenitale, au un impact major asupra metabolismului sistemic.

În cadrul diabetului zaharat de tip 2, rezistența la insulină determină o stimulare inadecvată a gluconeogenezei hepatice, contribuind în mod semnificativ la hiperglicemia à jeun și la exacerbarea

dezechilibrului metabolic cronic. Ficatul continuă să producă glucoză chiar și în prezența unui nivel crescut de glucoză plasmatică, din cauza insuficienței semnalizării insulinei.

Tratamentul cu metformin, unul dintre cele mai utilizate medicamente antidiabetice orale, are ca principal mecanism de acțiune inhibarea producției hepatice de glucoză, în special prin reducerea expresiei PEPCK și Glucozo-6-Fosfatazei. Această acțiune contribuie esențial la controlul glicemic în diabetul de tip 2.

În absența aportului exogen de carbohidrați (post prelungit, înfometare), gluconeogeneza devine principala sursă de glucoză endogenă, în special după epuizarea depozitelor hepatice de glicogen (după 12-24 ore). Această cale este vitală pentru menținerea glicemiei și pentru supraviețuirea țesuturilor dependente de glucoză, în special creierul (în fazele inițiale ale postului), eritrocitele (care, neavând mitocondrii, depind exclusiv de glicoliză anaerobă), medulara renală și testiculul. Ficatul și, în mai mică măsură, rinichii, devin sursele principale de glucoză prin gluconeogeneză, folosind precursori precum lactatul, alanina, glicerolul și propionil-CoA.

Tulburările genetice care afectează enzimele implicate în gluconeogeneză pot avea consecințe clinice grave. Un exemplu este deficitul de Glucozo-6-Fosfatază întâlnit în boala von Gierke. Această afecțiune determină hipoglicemie severă în perioadele de post alimentar, acidoză lactică (prin acumularea de precursori neconvertiți), hiperlipidemie și hiperuricemie (prin activarea căilor alternative de metabolizare) și hepatomegalie (prin acumularea de glicogen și lipide în hepatocite). Fără o intervenție terapeutică precoce (dietă cu mese frecvente, amidon de porumb, evitarea postului), prognosticul bolii von Gierke poate fi sever.

Bibliografie:

1. Berg JM, Tymoczko JL, Gatto GJ, Stryer L. Biochemistry. 10th ed. New York: W.H. Freeman; 20123.
2. Chaudhry R, Varacallo MA. Biochemistry, Gluconeogenesis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [updated 2023 Jun 5].
3. Shah A, Wondisford FE. Gluconeogenesis Flux in Metabolic Disease. Annu Rev Nutr. 2023;43:153-177.
4. Cori CF. The glucose-lactic acid cycle and gluconeogenesis. Curr Top Cell Regul. 1981;18:377-87.
5. Rognstad R. Rate-limiting steps in metabolic pathways. Diabetes Care. 2001;24(2):382-91.
6. Lin HV, Accili D. Hormonal regulation of hepatic glucose production in health and disease. Cell Metab. 2011;14(1):9-19.
7. Zhang Z, Yang S, Chen J, Su Z. Unraveling the regulation of hepatic gluconeogenesis. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;9:802.
8. Petersen MC, Vatner DF, Shulman GI. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. Nat Rev Endocrinol. 2017 13(10):572-587.
9. Nurjhan N, Consoli A, Gerich J. Increased lipolysis and its consequences on gluconeogenesis in non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest. 1992;89(1):169-75.
10. Hatting M, Tavares CDJ, Sharabi K, Rines AK, Puigserver P. Insulin regulation of gluconeogenesis. Ann N Y Acad Sci. 2018;1411(1):21-35
11. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. Physiol Rev. 2014;94(2):355-82
12. Kuo T, McQueen A, Chen TC, Wang JC. Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. Adv Exp Med Biol. 2015;872:99-126.
13. Rines AK, Sharabi K, Tavares CD, Puigserver P. Targeting hepatic glucose metabolism in the treatment of type 2 diabetes. Nat Rev Drug Discov. 2016;15(11):786-804.

14. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2019;15(10):569-89.
15. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. Nature. 2014;510(7506):542-6.
16. Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Glycogen storage disease type I and G6Pase-β deficiency: etiology and therapy. Nat Rev Endocrinol. 2010;6(12):676-88.
17. Rake JP, Visser G, Labrune P, et al. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Eur J Pediatr. 2002;161 Suppl 1:S20-34.

Capitolul 2.3. Glicogenogeneza. Glicogenoliza

Aimée Chiș, Paula Ciordaș, Mirabela Romanescu, Ioan Ovidiu Sîrbu

2.3.1. Glicogenoliza

2.3.1.1. Prezentare generală și semnificație biologică

Glicogenoliza este procesul biochimic responsabil pentru descompunerea glicogenului (polizaharidă extrem de ramificată, forma de stocare a glucozei în ficat și mușchi) în glucoză sau glucoză-6-fosfat, asigurând homeostazia glicemică (glicogenoliza hepatică) și aprovizionarea energetică tisulară adecvată (glicogenoliza hepatică și musculară) în perioadele de post, stres sau cerere crescută de energie.

2.3.1.2. Calea glicogenolizei

Glicogenoliza implică o serie de reacții enzimatice secvențiale care degradează glicogenul la glucoză-1-fosfat. Aceasta este ulterior transformată fie în glucoză-6-fosfat, forma sub care intră în glicoliză, fie este defosforilată și eliberată în plasmă sub formă de glucoză liberă.

Glicogenoliza este rezultatul coordonării unei serii succesive de reacții enzimatice. Enzima principală implicată în glicogenoliză este Glicogen Fosforilaza, care catalizează scindarea fosforolitică a legăturilor glicozidice α(1→4) eliberând glucoza sub formă de glucoză-1-fosfat. Reacția necesită fosfat anorganic (Pi) și cofactorul piridoxal fosfat derivat din vitamina B6. Reacția continuă până când Glicogen Fosforilaza ajunge la o distanță de patru reziduuri de un punct de ramificare α(1→6). În acest moment, intervine o enzimă de deramificare cu activitate transferazică (mută trei reziduuri de glucoză din ramura laterală pe lanțul principal) și activitate α-1,6-glucozidazică de scindare a legăturii α-1,6 restante. Glucoza-1-fosfat formată este apoi transformată reversibil în glucoză-6-fosfat de către Fosfoglucomutază. În celulele hepatice, Glucoza-6-Fosfataza transformă glucoza-6-fosfat în glucoză liberă, care apoi iese din celulă în fluxul sanguin; în celulele musculare, glucoza-6-fosfat intră în secvența glicolitică pentru a genera energie local.

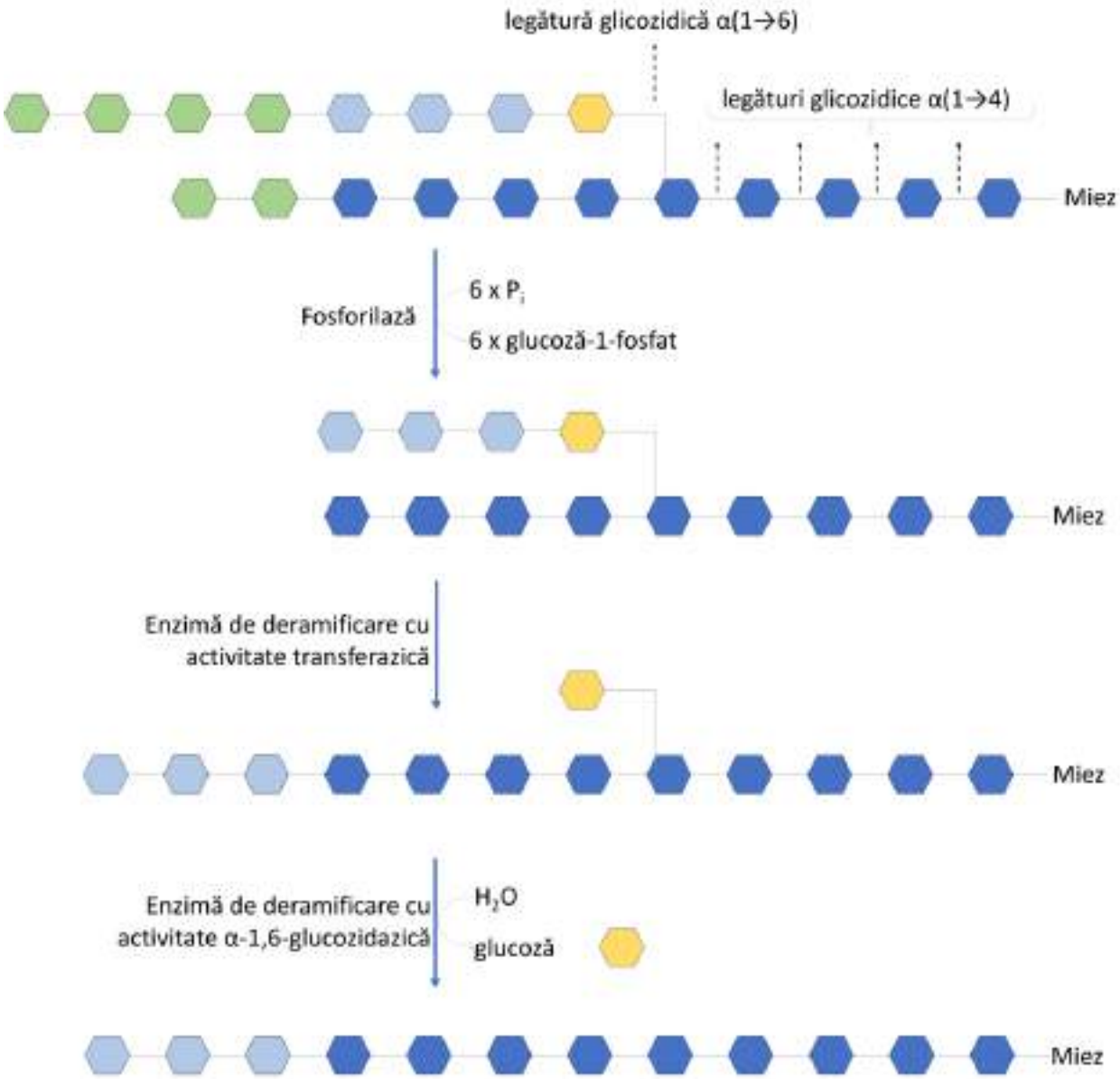


Figura 2.3.1. Glicogenoliza

2.3.1.3. Mecanisme de reglaj

Controlul glicogenolizei implică mecanisme hormonale și alosterice coordonate în vederea echilibrării nevoilor energetice ale organismului.

Din punct de vedere hormonal, glucagonul (acționează asupra ficatului) și epinefrina (acționează asupra ficatului și mușchilor) activează glicogenoliza prin receptorii cuplați cu proteina G. Activarea acestor receptori conduce la creșterea sintezei de AMP ciclic (AMPc), care activează Protein Kinaza A (PKA) ce fosforilează Fosforilaz Kinaza, realizând activarea sa. Fosforilaz Kinaza fosforilează la rândul ei Glicogen Fosforilaza b (inactivă) în Glicogen Fosforilază a (activă), inițiind și stimulând degradarea glicogenului. Insulina antagonizează acest efect prin activarea Fosfoprotein Fosfatazei, cu stimularea defosforilării și inactivarea consecutivă a acestor enzime.

Reglajul alosteric joacă un rol complementar crucial în modularea echilibrului metabolismului glicogenului. În mușchi, Glicogen Fosforilaza b poate fi activată alosteric, independent de fosforilare, prin niveluri ridicate de AMP (care semnalizează stări scăzute de energie), stimulând astfel glicogenoliza. În schimb, nivelurile intracelulare ridicate de ATP și glucoză-6-fosfat (ce semnalizează o disponibilitate suficientă de energie) inhibă activitatea Glicogen Fosforilazei b și astfel blochează

glicogenoliza. De remarcat și faptul că glucoza liberă acționează ca un regulator alosteric negativ al Glicogen Fosforilazei hepatice, contribuind la limitarea utilizării glicogenului atunci când glicemia este adecvată.

2.3.1.4. Reglajul tisular-specific

Ficatul conține Glucoză-6-Fosfatază care defosforilează glucoza-6-fosfat eliberată prin glicogenoliza, permițând eliberarea ei în circulație. Glicogenoliza hepatică (sub efectul glucagonului în timpul hipoglicemiei, respectiv al epinefrinei în timpul stresului) este unul dintre mecanismele esențiale prin care este menținută homeostazia glicemică.

Deoarece mușchiului scheletic îi lipsește Glucoză-6-Fosfataza, glicogenoliza musculară susține doar necesarul local de energie în timpul exercițiilor fizice. Glucoza-6-fosfat formată intră în secvența glicolitică și este utilizată doar local, pentru producerea de ATP. Procesul este reglat în principal de epinefrină și modificări ale raporturilor AMP/ATP în timpul activității musculare.

De asemenea, rinichiul poate efectua glicogenoliză, contribuind la homeostazia glucozei, dar într-o măsură mai mică.

2.3.1.5. Relevanța clinică

Glicogenoliza este esențială pentru furnizarea rapidă de glucoză și energie, atât în condiții de efort fizic intens, cât și în perioade de post alimentar. Disfuncțiile enzimelor implicate în această cale generează sindroame clinice bine definite, cu manifestări care variază de la intoleranță severă la efort până la tulburări de creștere și hipoglicemie recurentă. Defectele genetice care afectează Glicogen Fosforilaza sau enzimele de deramificare provoacă alterarea stocării glicogenului, cum ar fi boala McArdle (deficit de Fosforilază musculară) și boala Hers (deficit de Fosforilază hepatică). Simptomele asociate reflectă nivelul afectării glicogenolitice și răspunsul sistemic: intoleranța la efort, crampe musculare, slăbiciune, mioglobinurie și hipoglicemie în boala McArdle, respectiv hepatomegalie cu afectare funcțională hepatică, hipoglicemie moderată, creștere ponderală lentă, cetonurie/cetoză (prin utilizarea lipidelor ca surse alternative de energie).

2.3.2. Glicogenogeneza

2.3.2.1. Prezentare generală și semnificație biologică

Sinteza glicogenului este calea anabolică esențială care permite organismului să stocheze excesul de glucoză în ficat și mușchii scheletici, sub o formă ușor accesibilă. Sinteza glicogenului joacă un rol critic în homeostazia energetică, asigurând rezerve adecvate de glucoză disponibile în perioadele de post, stres sau cerințe crescute de energie.

Sinteza glicogenului este indispensabilă pentru:

- Menținerea nivelului glicemiei în timpul postului prin mobilizarea depozitele de glicogen hepatic;
- Susținerea cerințelor rapide de energie musculară în timpul activității fizice;
- Prevenirea hiperglicemiei prin sechestrarea glucozei.

2.3.2.2. Sinteza glicogenului

Glicogeneza se desfășoară printr-o serie de reacții enzimatice bine coordonate. Procesul este inițiat atunci când glucoza plasmatică este abundentă, de obicei după o masă bogată în carbohidrați.

1. Activarea: Glucoza transportată intracelular prin transportori GLUT este fosforilată la glucoză-6-fosfat de Hexokinază (majoritatea țesuturilor) sau Glucokinază (ficat). Ulterior, glucoza-6-fosfat este izomerizată în glucoză-1-fosfat de către Fosfoglucomutază. Sub acțiunea UDP-Glucozo Pirofosforilazei, glucoza-1-fosfat reacționează cu uridina trifosfat (UTP) pentru a forma UDP-glucoză, donatorul activ de glucoză pentru sinteza glicogenului.

2. Inițierea: Glicogenina, o proteină autoglicozilantă, servește ca primer/amorsă de inițiere a sintezei glicogenului, atașând prin legături α-1,4-glicozidice pană la 8 reziduuri inițiale de glucoză pe o tirozină din structura sa.
3. Elongarea: Odată inițiată, sinteza glicogenului continuă sub acțiunea Glicogen sintazei, enzima ce catalizează transferul de glucoză din UDP-glucoză la capătul nereducător al lanțului de glicogen, cu formarea de legături liniare α-1,4-glicozidice.
4. Ramificarea: Enzima de ramificare (Amilo-α(1→4)→α(1→6)Transglucozidază) introduce legături α-1,6 de ramificare, transferând la fiecare 8-12 unități de glucoză segmente oligo (6-7 reziduuri) glicozidice de la capătul unui lanț principal în poziția internă a altui lanț principal. Ramificarea crește atât solubilitatea glicogenului, cât și numărul de capete nereducătoare pentru mobilizare glicogenolitică mai rapidă.

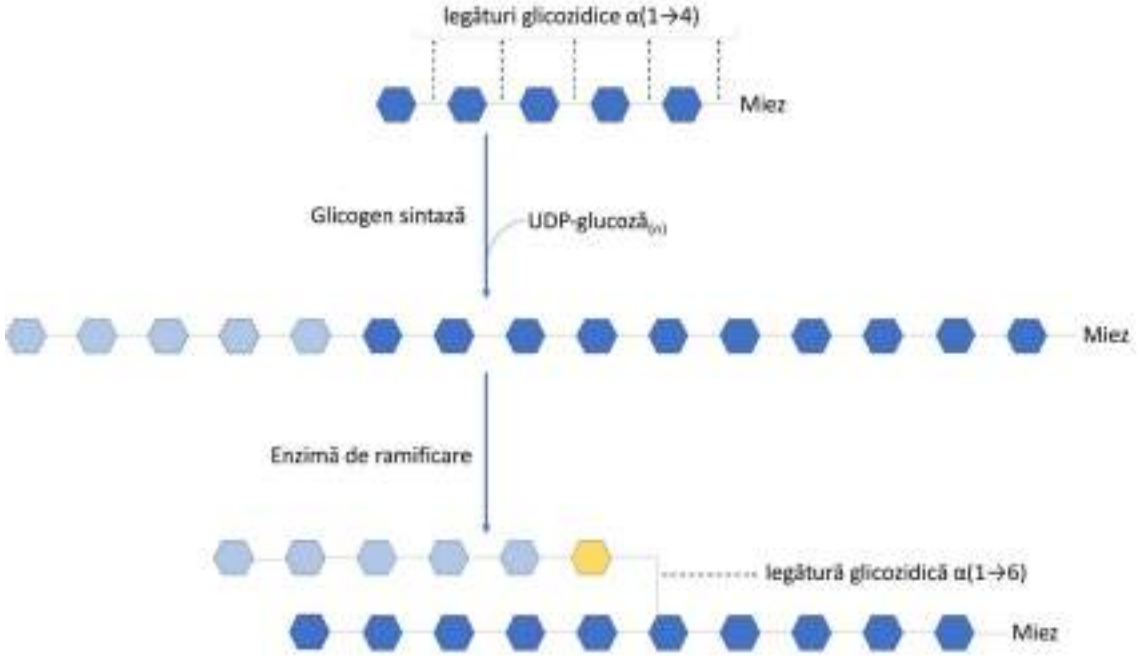


Figura 2.3.2 Glicogenogeneza

2.3.2.3. Mecanisme de reglaj

Glicogenogeneza prezintă mecanisme complexe și robuste de reglaj.

Reglajul hormonal are insulina ca activator principal, ce promovează defosforilarea și activarea Glicogen Sintazei, inhibând în același timp Glicogen Fosforilaza. De asemenea, insulina stimulează transportul intracelular al glucozei și expresia enzimelor cheie în glicogeneză. Glucagonul și epinefrina contracarează efectul insulinei; activează Protein Kinaza A care, pe de o parte fosforilează și inhibă Glicogen Sintaza, pe de alta parte activează Glicogen Fosforilaza, favorizând degradarea glicogenului (glicogenoliză).

Reglajul alosteric are ca moleculă principală glucoza-6-fosfat, un activator alosteric al Glicogen Sintazei, căreia îi crește activitatea ca răspuns la disponibilitatea crescută de glucoză.

2.3.2.4. Reglajul tisular-specific

Mecanismele de reglare și izoformele enzimatice diferă în funcție de țesut, influențând răspunsul la hormoni și metaboliți. Echilibrul dintre depozitare și utilizare diferă în funcție de nevoile metabolice ale fiecărui țesut și de ciclurile de cerere.

Ficatul este principalul loc de stocare al glicogenului, responsabil pentru menținerea glicemiei în timpul postului alimentar. Este foarte receptiv atât la insulină (promovează sinteza), cât și la glucagon/epinefrină (inhibă sinteza și promovează degradarea). Tot în ficat este exprimată atât

Glucokinaza pentru fosforilarea glucozei, cât și Glicogenina-2 (predominant) și Glicogenina-1 pentru inițierea glicogenonegenzei.

În mușchiul scheletic, glicogenul oferă o rezervă locală de energie pentru contracția musculară, glucoza generată nefiind eliberată în sânge, deoarece mușchiul nu exprimă Glucoză-6-Fosfataza. Reglajul glicogenogenezei musculare este puternic dependent de semnalizarea prin insulină. Aceasta activează o cascadă de semnalizare care implică Fosfatidilinozitol-3-Kinaza (PI3K) și Protein Kinaza B (Akt). În plus, insulina inhibă Glicogen Sintaz Kinaza-3 (GSK-3), o enzimă care reglează negativ activitatea Glicogen Sintazei, promovând astfel și mai mult formarea glicogenului. Glicogenina-1 este principala amorsă de inițiere a glicogenogenezei musculare; deficiența sa determină acumularea anormală de glicogen în fibrele musculare.

Mușchiul cardiac conține depozite reduse de glicogen, dar funcționează după principii de reglaj similare. Conține, ca si mușchiul scheletic, Glicogenina-1.

2.3.2.5. Relevanța clinică

1. Boli de stocare a glicogenului (glicogenoze):

Tulburările ereditare care afectează una sau mai multe enzime implicate în sinteza glicogenului – precum Glicogen Sintaza, enzima de ramificare sau Glicogenina – determină forme distincte de glicogenoze. Aceste afecțiuni se manifestă prin acumularea anormală sau insuficientă de glicogen în diverse țesuturi.

Manifestările clinice variază în funcție de localizarea enzimatică afectată și pot include:

- hipoglicemie în timpul repausului alimentar (în formele hepatice);
- hepatomegalie (prin stocarea excesivă de glicogen în ficat);
- slăbiciune musculară sau intoleranță la efort (în formele musculare);
- cardiomiopatie (în caz de afectare a mușchiului cardiac).

Gravitatea bolii depinde atât de enzima implicată, cât și de gradul de afectare funcțională a țesutului vizat.

2. Diabetul zaharat: în contextul diabetului zaharat de tip 1 sau tip 2, sinteza glicogenului este profund afectată din cauza deficitului absolut sau relativ de insulină. Aceasta perturbă capacitatea ficatului și mușchiului de a capta și stoca glucoza postprandial, contribuind la:

- hiperglicemie postprandială persistentă;
- scăderea rezervelor de glicogen muscular;
- toleranță alterată la glucoză și răspuns metabolic suboptim la efort.

3. Activitatea fizică:

Glicogenul muscular este principala sursă de energie pentru efortul anaerob și de intensitate crescută. În lipsa reconstituirii adecvate a rezervelor glicogenice:

- apare oboseala musculară precoce;
- scade performanța fizică;
- se accentuează riscul de rabdomioliză în contextul bolilor metabolice sau al efortului extrem.

4. Alte tulburări neurologice și sistemice:

Anomaliile în structura glicogenului pot avea consecințe neurotoxice. Un exemplu major este boala Lafora, o tulburare neurodegenerativă rară caracterizată prin acumularea de glicogen aberant (corpi Lafora) în celulele nervoase. Acest glicogen patologic, slab ramificat, duce la:

- crize epileptice severe;
- declin cognitiv progresiv;
- neurodegenerare severă cu prognostic nefavorabil.

Bibliografie:

1. Berg JM, Tymoczko JL, Gatto GJ, Stryer L. Biochemistry. 10th ed. New York: W.H. Freeman; 2023.
2. Adeva-Andany MM, González-Lucán M, Donapetry-García C, et al. Glycogen metabolism in humans. BBA Clin. 2016;5:85-100.
3. Roach PJ, Depaoli-Roach AA, Hurley TD, Tagliabracci VS. Glycogen and its metabolism: some new developments and old themes. Biochem J. 2012;441(3):763-87.
4. Johnson LN. Glycogen phosphorylase: control by phosphorylation and allosteric effectors. FASEB J. 1992;6(6):2274-82.
5. Jensen J, Lai YC. Regulation of muscle glycogen synthase phosphorylation and kinetic properties by insulin, exercise, adrenaline and role in insulin resistance. Arch Physiol Biochem. 2009; 115(1):13-21.
6. Agius L. Role of glycogen phosphorylase in liver glycogen metabolism.. Mol Aspects Med. 2015; 46:34-45.
7. Petersen KF, Laurent D, Rothman DL, Cline GW, Shulman GI. Mechanism by which glucose and insulin inhibit net hepatic glycogenolysis in humans. J Clin Invest. 1998;101(6):1203-9.
8. Zeqiraj E, Sicheri F. Getting a handle on glycogen synthase – its interaction with glycogenin. Mol Aspects Med. 2015;46:63-9.
9. Bouskila M, Hunter RW, Ibrahim AF, et al. Allosteric regulation of glycogen synthase controls glycogen synthesis in muscle. Cell Metab. 2010;12(5):456-66.
10. Katz A. A century of exercise physiology: key concepts in regulation of glycogen metabolism in skeletal muscle. Eur J Appl Physiol. 2022;122(8):1751-1772.
11. Nielsen JN, Wojtaszewski JF. Regulation of glycogen synthase activity and phosphorylation by exercise. Proc Nutr Soc. 2004;63(2):233-7.
12. Hargreaves M. Exercise, muscle, and CHO metabolism. Scand J Med Sci Sports. 2015;25 Suppl 4:29-33.
13. Ozen H. Glycogen storage diseases: An update. World J Gastroenterol. 2023;29(25):3932-3962.
14. DiMauro S, Lamperti C. Muscle glycogenoses. Muscle Nerve. 2001;24(8):984-99.
15. Mitra S, Gumusgoz E, Minassian BA. Lafora disease: Current biology and therapeutic approaches. Rev Neurol (Paris). 2022;178(4):315-325.

Capitolul 2.4. Metabolismul glucidelor secundare: fructoza, lactoza, galactoza

Ioan Ovidiu Sîrbu, Mirabela Romanescu, Paula Ciordaș, Aimée Chiș

2.4.1. Fructoza

2.4.1.1. Prezentare generală și semnificație biologică

Fructoza este o cetohexoză (șase atomi de carbon) ce se găsește în mod natural în fructe, miere, legume dulci și lapte (sub forma galactoză: dizaharid format din glucoză + fructoză). Principala sursă alimentară modernă este sucroza (dizaharid format din glucoză + fructoză) din zahărul de masă și siropul de porumb, folosit în băuturi carbogazoase și produse de patiserie.

Deși este absorbită intestinal mai puțin eficient comparativ cu glucoza, fructoza este metabolizată hepatic extrem de rapid, având un profil metabolic distinct: nu stimulează secreția de insulină și nu necesită insulină pentru metabolizare.

2.4.1.2. Metabolismul fructozei

Fructoza este absorbită în jejunul proximal prin difuzie facilitată mediată de GLUT5, apoi transportată prin vena portă în ficat unde este fosforilată la fructoză-1-fostat sub acțiunea Fructokinazei (enzima prezentă în țesutul hepatic, renal și intestinal). Fructoza-1-fosfat este ruptă sub acțiunea Aldolazei B în dihidroxiaceton-fosfat (DHAP) și gliceraldehidă, iar gliceraldehida este fosforilată la gliceraldehida-3-fosfat (GAP) sub acțiunea Triozokinazei ATP-dependentă.

DHAP și GAP sunt intermediari ai glicolizei ce pot fi folosiți pentru sinteza glucozei (gluconeogeneza), sinteza de acizi grași (lipogeneza), sinteza de glicogen (glicogenogeneza) sau sinteza de nucleotide (ciclul pentozelor).

Țesuturile extra-hepatice (mușchi, rinichi, țesut adipos) nu exprima Fructokinază, astfel că fructoza este fosforilată de Hexokinază la fructoză-6-fosfat, care intră direct în glicoliză. Deoarece, comparativ cu fructoza, Hexokinaza are afinitate mai mare pentru glucoză (Km pentru fructoză este mult mai mare), această cale metabolică este mult mai lentă.

În anumite țesuturi (cristalin, retină, nervi periferici, rinichi), fructoza se formează indirect, din glucoză: într-o primă etapă glucoza este redusa sub acțiunea Aldol-Reductazei (cu consum de NADPH) la sorbitol, care este ulterior oxidat la fructoză sub acțiunea Sorbitol-Dehidrogenazei. Aceasta cale este extrem de redusă în condiții fiziologice fiind super-activată în diabetul zaharat insuficient controlat, având ca rezultat acumularea intracelulară de sorbitol ce contribuie la neuropatia, retinopatia (și cataracta), nefropatia diabetică.

2.4.1.3. Mecanisme de reglaj

Sunt mult mai laxe, comparativ cu glucoza, deoarece Fructokinaza nu este inhibată de fructoză-1-fosfat, procesarea pe calea glicolitică ocolește etapa limitativă de viteza catalizată de FosfofructoKinaza-1 (PFK), iar întreg ansamblul este independent de insulină. În consecință, în ficat fructoza poate fi metabolizată necontrolat, favorizând lipogeneza hepatică și acumularea de grăsime.

2.4.1.4. Reglajul tisular specific

Metabolismul fructozei prezintă o remarcabilă specificitate tisulară, determinată de expresia enzimelor implicate și de funcția metabolică a fiecărui țesut.

În ficat, metabolizarea fructozei este foarte rapidă (Fructokinaza și Aldolaza B sunt puternic exprimate) fiind predominat orientată (funcție de statusul energetic) spre glicoliză, lipogeneză sau glicogenogeneză; aceasta explică încărcarea grasă hepatică și în condițiile consumului excesiv.

În rinichi (organ cu expresie moderată a Fructokinazei și Hexokinazei), metabolismul fructozei este orientat predominat spre secvența glicolitică, fie indirect prin generare de DHAP și GAP, fie direct prin fosforilare la fructoza-6-fosfat. În context hiperglicemic, rinichiul poate folosi glucoza pe calea sorbitolului, generând local fructoza.

În mușchiul scheletic, fructoza este lent (Hexokinaza are afinitate mult mai mare pentru glucoză) fosforilată la fructoză-6-fosfat, astfel că mușchiul utilizează fructoza doar în mod limitat, mai ales când concentrațiile plasmatice sunt crescute.

Retina, cristalinul și nervii periferici nu folosesc fructoza din circulație, ci sintetizează fructoza local, pe calea sorbitolului.

Fructoza este prezentă în concentrații ridicate (aproximativ 200 mg/dL) în veziculele seminale, fiind sursa principală de energie pentru spermatozoizi. Transportul fructozei în acest compartiment este mediat de GLUT5, iar metabolizarea are loc prin căi oxidative rapide, adaptate nevoii energetice ridicate a celulelor germinale.

2.4.1.5. Relevanță fiziologică și clinică

Metabolismul fructozei poate fi afectat de două afecțiuni genetice rare, dar cu implicații clinice semnificative:

1. Fructozuria esențială, afecțiune benignă, este cauzată de un deficit congenital al Fructokinazei hepatice, astfel că fructoza rămâne nefosforilată și este eliminată urinar. Pacienții sunt asimptomatici, iar diagnosticul se face de obicei întâmplător, în urma depistării fructozei în urină (fructozurie).
2. Intoleranța ereditară la fructoză este o afecțiune cu potențial letal, cauzată de deficitul de aldolază B. Acumularea intra-hepatica de fructoza-1-fosfat este toxică ducând la depleția fosfatului anorganic intracelular cu inhibarea consecutivă a regenerării ATP și blocarea secvențelor glicolitice și gluconeogenetice (inhibarea enzimelor dependente de fosfat). Pacienții acuză episoade severe de hipoglicemie în special după ingestia de fructoză, sucroză sau sorbitol și simptome de disfuncție hepatică progresivă și insuficiență renală. Tratamentul constă în eliminarea completă din dietă a fructozei, sucrozei și sorbitolului.

Lipsa mecanismelor de reglaj a metabolismului hepatic al fructozei permite conversia rapidă și necontrolată a fructozei în lipide și acizi nucleici. Din acest motiv, consumul excesiv de fructoză din dietă are un impact major asupra stării de sănătate metabolice, fiind asociat cu steatoză hepatică non-alcoolică, dislipidemie (cu creșterea VLDL), obezitate viscerală, rezistență la insulină, hiperuricemie și gută.

2.4.2. Galactoza

2.4.2.1. Prezentare generală și semnificație biologică

Galactoza este o aldohexoză (șase atomi de carbon), structural similară glucozei, dar cu proprietăți metabolice distincte. Se găsește în principal sub formă de lactoză (dizaharid format din glucoză + galactoză), în laptele matern și în produsele lactate de origine animală. După digestia intestinală, galactoza este absorbită activ prin cotransport dependent de sodiu (SGLT1), urmând calea portală hepatică, unde este rapid metabolizată.

Spre deosebire de glucoză, galactoza nu poate fi utilizată direct de către celule pentru producerea de energie, ci trebuie mai întâi transformată în glucoză-6-fosfat. Dincolo de rolul energetic, galactoza este esențială în biogeneza glicoproteinelor și glicolipidelor (galactozilarea structurilor oligozaharidice complexe din membranele celulare).

2.4.2.2. Metabolismul galactozei (Calea Leloir)

Conversia galactozei în glucoză are loc printr-o succesiune de reacții enzimatice cunoscută sub numele de calea Leloir, care funcționează predominant în ficat, dar și în alte țesuturi, precum rinichi și creier.

Într-o primă etapă, galactoza este fosforilată sub acțiunea Galactokinazei la galactoză-1-fosfat care reacționează cu UDP-glucoză (reacție catalizata de Galactoză-1-fosfat Uridiltransferază) formând glucoză-1-fosfat și UDP-galactoză. Glucoza-1-fosfat este convertită în glucoză-6-fosfat de către Fosfoglucomutază, permițând integrarea galactozei în secvența glicolitică și glicogenogeneză. De remarcat că UDP-galactoza este transformată înapoi în UDP-glucoză de către UDP-Galactoză-4-Epimerază, ceea ce permite reciclarea UDP-glucozei.

2.4.2.3. Mecanisme de reglaj

Metabolismul galactozei este reglat în principal prin controlul expresiei enzimatice și disponibilitatea de substrat; nu există un control hormonal direct comparabil cu cel al glucozei. Galactoză-1-fosfat Uridiltransferaza și UDP-galactoză-4-epimeraza sunt enzime constitutive, exprimate stabil în ficat și alte țesuturi ce metabolizează galactoza. Excesul de galactoză sau deficitele enzimatice determină acumularea de metaboliți toxici (galactoză-1-fosfat, galactitol).

2.4.2.4. Reglaj tisular specific

Datorită expresiei constitutive a tuturor enzimelor din calea Leloir, ficatul are rolul principal în metabolizarea galactozei, în timp ce rinichii, sistemul nervos central și epiteliile glandulare utilizează galactoza în special pentru sinteza glicoconjugaților.

În cristalin, galactoza nu urmează calea Leloir, ci este convertită în galactitol sub acțiunea Aldol-Reductazei; deși lentă, această cale metabolică devine relevantă in condiții patologice.

2.4.2.5. Relevanța clinică

Galactozemia este o tulburare metabolică severă rară ce apare în urma unui deficit enzimatic congenital în oricare din etapele metabolizării galactozei.

Galactozemia clasică (deficit de Galactoză-1-fosfat Uridiltransferază) este cea mai severă formă și se manifestă la nou-născut printr-un tablou clinic acut declanșat de ingestia de lapte: vărsături, diaree, icter, letargie și hipoglicemie. Netratată, boala poate evolua spre insuficiență hepatică și deces; complicațiile cronice includ retard mental, cataractă bilaterală și insuficiență ovariană.

Deficitul de Galactokinază afectează în principal cristalinul și nu asociază semne hepatice sau neurologice. Principala complicație, cataracta precoce bilaterală (prin acumulare de galactitol, cu afectarea progresivă a arhitecturii și transparenței lenticulare) poate fi prevenită și este parțial reversibilă dacă dieta de eliminare a galactozei și lactozei este instituită precoce.

Deficitul de epimerază este o formă rară, cu severitate variabilă, ce poate mima galactozemia clasică.

2.4.3. Lactoza

2.4.3.1. Prezentare generală și semnificație biologică

Lactoza este un dizaharid de origine animală, format din glucoză și galactoză, fiind carbohidratul principal al laptelui și derivatelor lactate. În glanda mamară, lactoza este sintetizată din glucoză și UDP-galactoză, sub acțiunea enzimei Lactozo-Sintază, exprimată doar în perioada de lactație.

În forma sa intactă, lactoza nu poate fi absorbită ca atare, ci necesită hidroliză enzimatică la nivel intestinal pentru a elibera cele două monozaharide componente. Lactoza este un element esențial în alimentația neonatală, fiind de asemenea implicată în dezvoltarea florei intestinale esențială în maturarea sistemului imun și a barierei epiteliale intestinale a sugarului.

2.4.3.2. Digestie și absorbție intestinală

Digestia are loc exclusiv în intestinul subțire, sub acțiunea Lactazei de pe membrana apicală a enterocitelor, rezultând glucoză și galactoză. Activitatea Lactazei este maximă în perioada neonatală și scade progresiv spre vârsta adultă, fenomen cunoscut sub numele de hipolactazie adultă sau intoleranță primară la lactoză.

Glucoza și galactoza sunt apoi absorbite activ în enterocit prin co-transport cu Na^+ (mediat de SGLT1) și ulterior trec prin membrana bazo-laterală în circulația portală prin difuzie facilitată (GLUT2).

2.4.3.3. Mecanisme de reglaj

Reglajul metabolismului lactozei este în principal adaptativ epigenetic, nefiind supus unui control hormonal direct. Expresia jejuno-ileală a genei care codifică Lactaza este modulată de vârstă, polimorfismele genetice ale regiunilor reglatoare din 5' și de afecțiuni inflamatorii intestinale (gastro-enterite virale, boala Crohn). De remarcat că persistența expresiei Lactazei este caracteristică populațiilor europene (în special din nordul Europei), reprezentând un avantaj evolutiv caracteristic agriculturii pastorale.

2.4.3.4. Relevanță clinică

Intoleranța la lactoză apare atunci când activitatea Lactazei este insuficientă pentru a digera cantitatea de lactoză ingerată. Lactoza nedigerată ajunge în colon, unde este fermentată de microbiota locală, cu generare de acid lactic, gaze (H_2, CH_4, CO_2) și compuși osmotici, explicând tabloul simptomatic (diaree postprandială, balonare, disconfort abdominal, crampe). În formele severe/prelungite poate asocia malabsorbție intestinală secundară de proteine și lipide. Trebuie subliniat că intoleranța la lactoză nu este un fenomen alergic și nu impune (la toți pacienții) evitarea totală a lactatelor; cantități mici de lactoză pot fi tolerate, mai ales când sunt consumate împreună cu alte alimente.

Bibliografie:

1. Berg JM, Tymoczko JL, Gatto GJ, Stryer L. Biochemistry. 10th ed. New York: W.H. Freeman; 2023.
2. Herman MA, Birnbaum MJ. Molecular aspects of fructose metabolism and metabolic disease. Cell Metab. 2021;33(12):2329-2354.
3. Jung S, Bae H, Song WS, Jang C. Dietary Fructose and Fructose-Induced Pathologies. Annu Rev Nutr. 2022;42:45-66.
4. Hannou SA, Haslam DE, McKeown NM, Herman MA. Fructose metabolism and metabolic disease.. J Clin Invest. 2018;128(2):545-555.
5. Succoio M, Sacchettini R, Rossi A, Parenti G, Ruoppolo M. Galactosemia: Biochemistry, Molecular Genetics, Newborn Screening, and Treatment. Biomolecules. 2022;12(7):968.
6. Holden HM, Rayment I, Thoden JB. Structure and function of enzymes of the Leloir pathway for galactose metabolism. J Biol Chem. 2003;278(45):43885-8.
7. Conte F, van Buuringen N, Voermans NC, Lefeber DJ. Galactose in human metabolism, glycosylation and congenital metabolic diseases: Time for a closer look. Biochim Biophys Acta Gen Subj. 2021;1865(8):129898
8. Szilagyi A, Ishayek N. Lactose intolerance, dairy avoidance, and treatment options. Nutrients. 2018;10(12):1994.
9. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, Fox MR. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. Gut. 2019;68(11):2080-91.
10. Ingram CJ, Mulcare CA, Itan Y, Thomas MG, Swallow DM. Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. Hum Genet. 2009;124(6):579-91.

11. Catanzaro R, Sciuto M, Marotta F. Lactose intolerance: An update on its pathogenesis, diagnosis, and treatment. Nutr Res. 2021 May;89:23-34.

Secțiunea 3. Metabolismul Lipidelor

Capitolul 3.1. Lipide. Structură. Digestia și absorbția lipidelor

Diana Nitușcă, Cătălin Marian, Alina Florina Georgescu

Lipidele sunt substanțe organice naturale cu structuri și proprietăți variate, prezente în toate organismele vii și esențiale pentru buna funcționare a acestora. Spre deosebire de glucide și proteine, majoritatea lipidelor sunt substanțe cu un caracter predominant hidrofob (sunt solubile în solvenți organici și insolubile în apă). Totuși, o parte semnificativă a lipidelor implicate în procese biologice, precum fosfolipidele, prezintă o structură amfipatică, caracterizată prin prezența simultană în moleculă a unor regiuni hidrofobe și hidrofile. Această caracteristică structurală le conferă capacitatea de a se auto-organiza sub formă de bistraturi lipidice, fundamentale pentru structura membranelor celulare și pentru separarea compartimentelor metabolice intracelulare.[1]

Lipidele au rol energetic (eliberând aproximativ 9 kcal/gram, de peste 2 ori mai mult decât glucidele), de stocare a energiei, funcțional (termoizolație, protecție mecanică, transport, impuls nervos) și structural (alcătuiesc membranele celulare; împreună cu proteinele, reglează permeabilitatea și compartimentarea intracelulară).[2]

Lipidele sunt clasificate în: *lipide simple* (gliceride, ceride), *complexe* (glicerofosfolipide, sfingolipide) și *derivate* (compuși steranici, alcooli grași, carotenoizi).

Principalele componente structurale ale lipidelor simple și complexe sunt acizii grași și alcoolii.

Acizii graşi pot fi saturaţi, mononesaturați (MUFA – monounsaturated fatty acids) sau polinesaturaţi (PUFA – polyunsaturated fatty acids). O categorie specială este cea a ***acizilor grași esențiali***, care sunt indispensabili pentru organismul uman, însă nu pot fi sintetizați de către acesta, de aceea trebuiesc furnizați prin alimentație. Ei includ două tipuri de PUFA: din familia ω-3 (acidul α-linolenic) și din familia ω-6 (acidul linoleic). Acidul arahidonic (care aparține tot familiei ω-6) este sintetizat în mod obișnuit din acid linoleic, însă la nou-născuții prematuri, sau în cazul unor afecțiuni metabolice rare (deficite enzimatice), acesta devine esențial, fiind afectată conversia din acid linoleic. Se recomandă ca PUFA să reprezinte până la 10% din energia totală, ceea ce constituie aproximativ 25% din grăsimile ingerate, însă înlocuirea totală a acizilor grași saturați cu PUFA nu este recomandabilă, deoarece, în lipsa antioxidanților (vitamina E, caroteni), se consideră a fi dăunătoare celulelor din cauza supraproducției de radicali liberi.

Alcoolii din compoziția lipidelor sunt: glicerolul (în gliceride), alcoolii superiori (în ceride), alcoolii ciclici și aminoalcoolii (sfingozina, colina, colamina, serina) – în lipidele complexe).

Triacilglicerolii (trigliceridele) sunt cele mai răspândite lipide simple, esteri ai glicerolului cu acizii grași. Aceștia intră în compoziția tuturor celulelor animale și vegetale, constituind *forma de depozit a lipidelor* atât la animale, cât și la plante.[4]

Glicerofosfolipidele sunt lipide complexe, esteri ai glicerolului cu 2 acizi grași și acidul fosforic, la acesta din urma putându-se lega un alcool polar. Aceste lipide cu structură amfipatică (au o parte hidrofilă, polară, și o parte hidrofobă, nepolară) sunt esențiale pentru *structura membranelor celulare* (bogat reprezentate în țesutul cerebral), fiind cele mai abundente fosfolipide din membranele biologice.

Sfingolipidele sunt lipide complexe din structura membranei celulare, cu *rol structural și funcțional*, formate din aminoalcoolul sfingozina și un acid gras, la care se poate lega fie acid fosforic și un aminoalcool (ex. sfingomielina - predomină în țesutul nervos și participă la structura tecilor de mielină), fie o catenă carbohidrată (ex. ceramide, cerebrozide, sulfatide, gangliozide – rol în transmiterea sinaptică, recunoaștere și semnalizare celulară, apoptoză).

Colesterolul este un alcool derivat de la nucleul steranic, cu *rol structural și funcțional* important, fiind component esențial al membranelor celulare, al lipoproteinelor plasmatice, precursorul sintezei hormonilor steroizi, al acizilor biliari și al vitaminei D3.

Lipoproteinele plasmatice sunt complexe de lipide-proteine care transportă lipidele (trigliceride, colesterol, fosfolipide) în sânge[3] între diferite organe și țesuturi.

Aportul zilnic de lipide este de aproximativ 100-150 grame (poate varia în funcție de dietă, vârstă, sex etc.), dintre care 90-95% sunt trigliceride (triacilgliceroli), iar restul este reprezentat de colesterol, fosfolipide și vitamine liposolubile. În cavitatea bucală și la nivelul stomacului, se secretă enzime specifice numite *lipaze* (active la pH = 3-6), care hidrolizează trigliceridele în diacilgliceroli și acizi grași cu catenă scurtă (SCFA – short chain fatty acids) și medie (MCFA – medium chain fatty acids). Acești acizi grași sunt relativ hidrofili datorită catenei mai scurte și vor fi absorbiți direct prin peretele intestinal în vena portă fără a necesita săruri biliare și formarea de micelii, ceea ce îi face deosebit de utili în alimentația sugarilor prematuri, a pacienților cu malabsorbție sau în cadrul nutriției parenterale (în special MCFA). La nivel hepatic aceștia sunt catabolizați în vederea producerii de energie (ATP) sau corpi cetonici. La nou-născuți, lipazele bucale și gastrice hidrolizează circa 30% din trigliceridele existente în laptele matern.

Diacilglicerolii și acizii grași cu catenă lungă (LCFA) ajung în duoden, unde *lipazele pancreatice*, colipaza, sărurile biliare și pH-ul alcalin participă împreună la emulsionarea lipidelor și realizarea hidrolizei enzimatice (Figura 3.1.1) la nivelul miceliilor formate. Sărurile biliare au rol tensioactiv, și emulsionează picăturile lipidice mari în particule mai mici, facilitând acțiunea lipazelor. În plus, săpunurile formate în mediul alcalin contribuie la emulsionarea suplimentară a lipidelor. Lipaza pancreatică acționează asupra trigliceridelor, hidrolizându-le în acizi grași și 2-monoacilglicerol. Aproape 75% din trigliceridele digerate sunt absorbite sub formă de 2-monoacilglicerol, iar restul de 25% izomerizează la 1-monoacilglicerol, care este hidrolizat ulterior în glicerol și acizi grași. Astfel, procesul de digestie a trigliceridelor are ca produși finali: 2-monoacilglicerol, acizi grași și glicerol.

Alterarea secreției lipazei pancreatice, așa cum se întâmplă în ***fibroza chistică***, conduce la malabsorbția lipidelor, steatoree, scădere ponderală și deficite nutriționale.

Fosfolipidele sunt hidrolizate sub acțiunea *fosfolipazelor* secretate la nivel pancreatic (cea mai importantă fiind fosfolipaza A2, activată în intestin, care hidrolizează legătura esterică în poziția 2, rezultând lizolecitine), respectiv intestinal (fosfolipaza B, care realizează hidroliza în pozițiile 1 și 2, având rol complementar fosfolipazei A2), cu producerea de acizi grași, glicerol-fosfat +/- aminoalcooli.

Esterii de colesterol sunt hidrolizați sub acțiunea *colesterol esterazei* în colesterol liber și acizi grași.

Ansamblul format din acizi grași, monoacilgliceroli, fosfolipide hidrolizate parțial, colesterol și săruri biliare intră în contact cu microvilii celulelor epiteliale la nivelul jejunului proximal, facilitând absorbția acizilor grași și a 2-monoacilglicerolilor, care traversează membrana apicală a enterocitelor prin difuzie și cu ajutorul unor transportori specifici.

Glicerolul, care este o moleculă puternic hidrofilă, va traversa peretele intestinal, utilizând canale transmembranare (aquagliceroporine). Din cauza faptului că acizii grași liberi sunt toxici (pot induce stres oxidativ), la nivelul citoplasmei ei vor fi atașați de proteine specifice denumite fatty acid binding proteins (FABP).

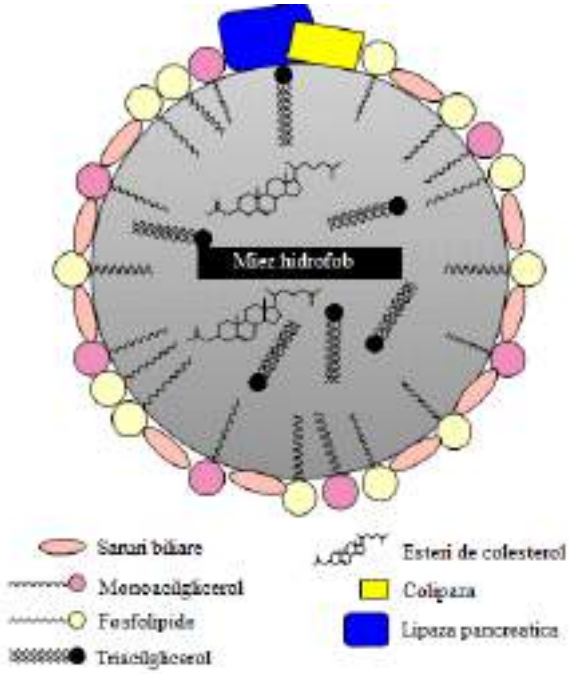


Figura 3.1.1. Digestia lipidelor la nivel intestinal. Formarea miceliilor lipidice.

În cazul colesterolului trecerea acestuia în interiorul enterocitului se realizează cu ajutorul unei proteine de la nivelul membranei apicale a enterocitului (NPC1L1 - Niemann-Pick C1-like 1).

În enterocite, la nivelul reticulului endoplasmatic, lipidele absorbite suferă procese de resinteză, formând triacilgliceroli, fosfolipide și esteri ai colesterolului utilizând ca precursori acizi grași activați sub formă de acil-CoA, glicerol-3-fosfat provenind din intermediarul glicolitic dihidroxiaceton fosfat, și colesterolul esterificat cu acizi grași sub acțiunea enzimei acil-CoA-colesterol-aciltransferază (ACAT).[4]

Trigliceridele resintetizate, alături de alte lipide (fosfolipide, colesterol liber sau esterificat, vitamine liposolubile) și apolipoproteine specifice (apo B-48 și apo C-2), sunt încorporate în particule lipoproteice denumite *chilomicroni*. Aceștia vor fi preluați de vasele limfatice intestinale și transportați spre vena subclaviculară stângă, prin care pătrund în circulația sanguină. Imediat după masă (postprandial precoce), concentrația de chilomicroni în plasmă va crește, conferindu-i acesteia un aspect albicios, opalescent.

La nivelul capilarelor tisulare (cu excepția sistemului nervos central și ficatului), sub acțiunea enzimei *lipoprotein-lipază (LPL)* sunt hidrolizate trigliceridele din chilomicroni la acizi grași și glicerol, produși care sunt preluați în mare parte de celulele tisulare. Ca urmare a hidrolizei trigliceridelor, volumul chilomicronilor scade foarte mult, iar plasma își recapătă transparența. Chilomicronii reziduali sunt captați de către ficat, unde componentele rămase (fosfolipidele și esterii de colesterol) vor fi descompuse până la produșii de bază. Durata de viață a chilomicronilor, de la formarea lor în celulele intestinale și până la captarea hepatică, este de aproximativ 1h. Metabolismul ulterior al componentelor lipidice are loc intracelular.[5] Principalele căi de metabolizare ale lipidelor sunt reprezentate în Figura 3.1.2.

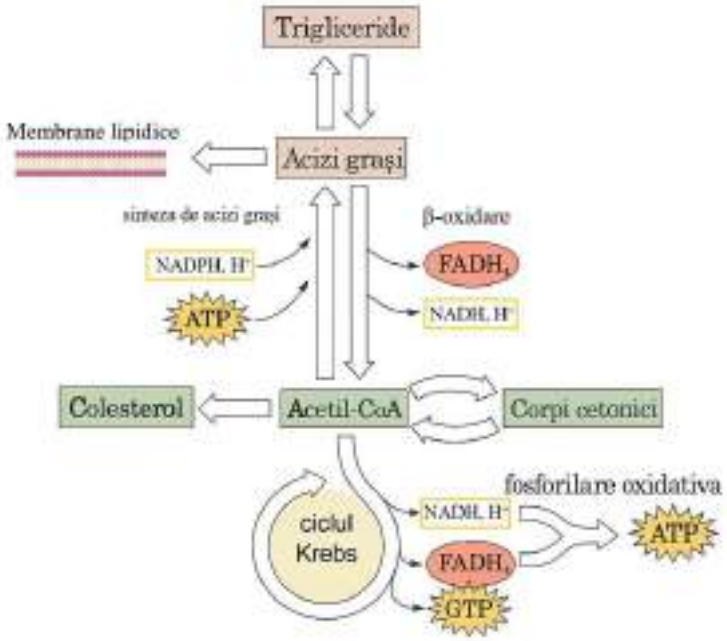


Figura 3.1.2. Căile principale de metabolizare ale lipidelor [6]

Bibliografie:

1. Fahy E, Cotter D, Sud M, Subramaniam S. Lipid classification, structures and tools. Biochim Biophys Acta. 2011 Nov;1811(11):637-47. doi: 10.1016/j.bbalip.2011.06.009.
2. Burdge GC, Calder PC. Introduction to fatty acids and lipids. World Rev Nutr Diet. 2015;112:1-16. doi: 10.1159/000365423.
3. Fahy E, Subramaniam S, Brown HA, Glass CK, Merrill AH Jr, Murphy RC, Raetz CR, Russell DW, Seyama Y, Shaw W, Shimizu T, Spener F, van Meer G, VanNieuwenhze MS, White SH, Witztum JL, Dennis EA. A comprehensive classification system for lipids. J Lipid Res. 2005 May;46(5):839-61. doi: 10.1194/jlr.E400004-JLR200.
4. Anghel A, Seclaman E, Tamas L. Biochimie medicală: constituenţii materiei vii – structura și funcțiile biomoleculelor. Timișoara: Eurostampa; 2009.
5. Koolman J, Roehm KH. Color atlas of biochemistry. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2005.
6. Voet D, Voet JG, Pratt CW. *Fundamentals of biochemistry: life at the molecular level.* 5th ed. Hoboken (NJ): Wiley; 2016.

Capitolul 3.2. Metabolismul lipidelor simple. Metabolismul acizilor grași. Metabolismul corpilor cetonici

Alina Florina Georgescu, Diana Nitușcă, Cătălin Marian

3.2.1. Metabolismul trigliceridelor

Trigliceridele sunt molecule lipidice esențiale pentru stocarea energiei. Corpul unui adult conține aproximativ 10–11 kilograme de rezerve de grăsime, echivalentul a circa 100.000 de kilocalorii. Această rezervă energetică este suficientă pentru a acoperi necesarul metabolic al organismului pe parcursul mai multor săptămâni de privare de hrană. Metabolismul trigliceridelor include procese de sinteză (*lipogeneză*) la nivelul ficatului, intestinului și țesutului adipos, transport plasmatic prin lipoproteine (chilomicroni și VLDL – lipoproteine cu densitate foarte mică), și catabolism (*lipoliză*), în condiții de deficit energetic. Reglarea fină a acestui metabolism este esențială pentru menținerea homeostaziei energetice.

Biosinteza trigliceridelor (lipogeneza) - reprezintă o cale metabolică prin care organismul transformă surplusul de energie provenit în special din glucide (într-o măsură mai mică, din proteine) în trigliceride, grăsimi de rezervă care vor fi ulterior depozitate în principal în țesutul adipos.

Substraturile principale necesare pentru biosinteză sunt reprezentate de: glicerol-3-fosfat (în țesutul adipos datorită absenței glicerol-kinazei, glicerol-3 fosfatul se formează din intermediarul glicolitic dihidroxiaceton fosfat, sub acțiunea insulinei) și acil-CoA (format prin activarea acizilor grași, aceștia provenind fie din sinteză locală (vezi mai jos), fie eliberați prin hidroliza trigliceridelor din chilomicronii sintetizați în intestin, respectiv din VLDL sintetizat în ficat, sub acțiunea LPL).

Lipogeneza are loc în principal la nivelul **ficatului, țesutului adipos** și **intestinului:**[1]

- la *nivel intestinal*, trigliceridele sunt reconstituite din acizi grași activați și 2-monoacilglicerol (acesta este corespondentul formei activate a glicerolului) și sunt încorporate în **chilomicroni** pentru transportul prin sistemul limfatic și respectiv sanguin;
- în *adipocite (țesutul adipos)* trigliceridele se stochează sub formă de picături lipidice, în perioadele de exces energetic, constituindu-se practic sub acțiunea insulinei (țesutul adipos are foarte puțini receptori pentru glucagon) și necesitând glucoza pentru obținerea dihidroxiaceton fosfatului, precursor al glicerol-3-fosfatului, la care se adaugă succesiv acizii grași activați;
- în *ficat* trigliceridele sunt sintetizate din acizi grași activați și glicerol-3-fosfat (format din glicerol sub acțiunea glicerol-kinazei), și vor fi încorporate în fracțiunea VLDL, formă sub care vor fi transportate la nivel sanguin. Atunci când sinteza (sau aportul de trigliceride) depășește capacitatea ficatului de a le exporta, acestea încep să se acumuleze în mod patologic la nivelul hepatocitelor conducând la steatoză hepatică.

Catabolismul trigliceridelor (lipoliza) - este un proces care se desfășoară în condiții de post alimentar, efort, stres (la nivelul țesutului adipos) și postprandial (la nivelul capilarelor tisulare):

- la nivelul *țesutului adipos*, trigliceridele sunt hidrolizate sub acțiunea *lipazei hormon-sensibile* (inhibată de insulină și stimulată de catecolamine, glucocorticoizi, glucagon, hormoni tiroidieni), eliberând succesiv acizi grași (care vor constitui fracțiunea acizilor grași liberi - AGL) și în final glicerolul;
- la nivelul *capilarelor tisulare* (cu excepția creierului și ficatului), trigliceridele înglobate în chilomicroni, respectiv VLDL sunt hidrolizate sub acțiunea enzimei *lipoprotein-lipază (LPL)* generând acizi grași și glicerol.[1]

Acizii grași rezultați în urma lipolizei sunt eliberați în sânge și utilizați de mușchi, ficat și alte țesuturi pentru producerea de energie (catabolizarea acestora prin β-oxidare – vezi mai jos), în timp ce glicerolul este transportat în principal la nivel hepatic, unde poate fi convertit în glucoză prin

gluconeogeneză sau utilizat pentru reesterificarea acizilor grași activați pentru a sintetiza trigliceride (lipogeneza).

3.2.2. Metabolismul acizilor grași

Catabolismul acizilor grași are loc în majoritatea țesuturilor, cu excepția creierului și a eritrocitelor, care depind de glucoză ca sursă primară de energie. Procesul catabolic al acizilor grași numit *β-oxidare* se desfășoară la nivelul matricei mitocondriale, într-o regiune foarte apropiată a lanțului respirator, facilitând transferul ionilor de hidrogen (sub formă de NADH, H^+ și $FADH_2$) proveniți din dehidrogenarea acizilor grași direct către acest lanț, în vederea producerii de energie.[2]

Pentru a putea fi degradați în mitocondrii, acizii grași din citoplasmă trebuie să parcurgă următoarele etape:

a) Activarea în citoplasmă la acil-CoA - este catalizată de enzima *acil-CoA sintetază*, prin reacția cu coenzima A (CoA) și consum energetic echivalent a 2ATP.

b) Transportul acil-CoA din citoplasmă la nivelul mitocondriei - în timp ce SCFA activați pot traversa direct membrana mitocondrială, MCFA și LCFA vor fi transferați sub formă de acil-carnitină, necesitând prezența la nivelul membranelor mitocondriale a carnitinei și a enzimelor carnitin-acil (palmitoil) transferază I (CAT I), translocaza și carnitin-acil (palmitoil) transferază II (CAT II) (Figura 3.2.1). Medicamentele sulfonilureice (glibenclamidă și tolbutamidă), utilizate în tratamentul diabetului zaharat de tip 2, reduc indirect, prin stimularea producției de insulină, oxidarea acizilor grași și, prin urmare, hiperglicemia prin inhibarea CAT I.

Deficitul de carnitină este raportat la sugarii prematuri, la care se observă o β-oxidare deficitară a acizilor grași, situație în care se utilizează mai multă glucoză, rezultând în episoade de hipoglicemie hipocetotică, hiperamoniemie, și slăbiciune musculară [1].

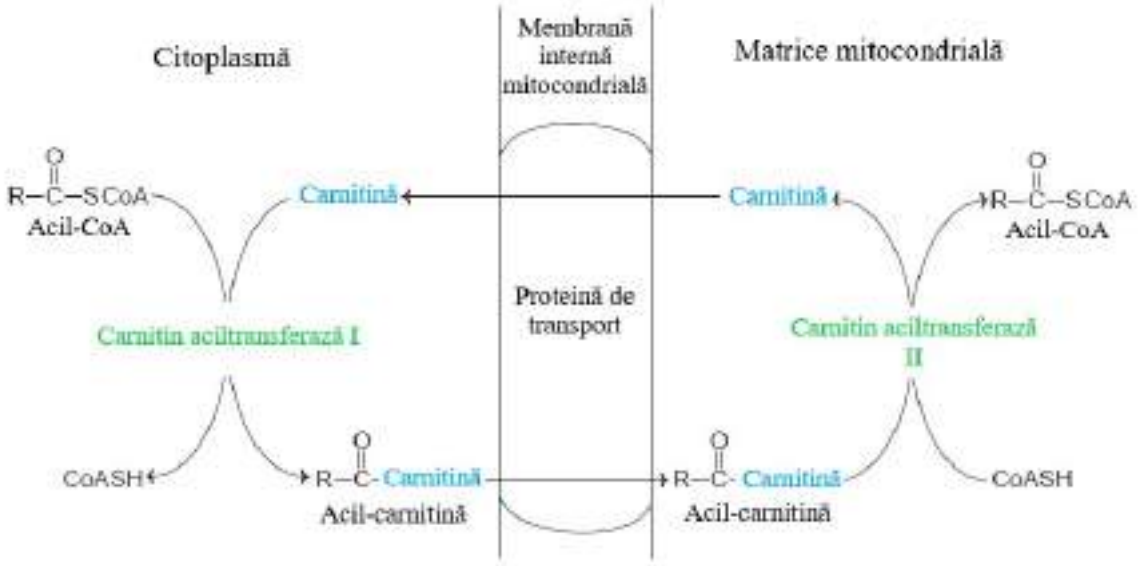


Figura 3.2.1. Transportul acizilor graşi în mitocondrie [4]

c) β-oxidarea acizilor grași în matricea mitocondrială - constă în cicluri succesive formate din 4 reacții principale: dehidrogenare, hidratare, a doua dehidrogenare, tioliză, reacții în care se formează, pentru fiecare ciclu de β-oxidare: 1 $FADH_2$, 1 $NADH,H^+$ și 1 acetil-CoA (cu excepția ultimului ciclu, care generează 2 acetil-CoA), compuși utilizați pentru generarea de energie la nivelul ciclului Krebs și lanțului respirator mitocondrial. Astfel, pentru fiecare ciclu al β-oxidării acizilor grași saturați (în care sunt clivați câte 2C din moleculă și eliminați sub formă de acetil-CoA), se generează

14 ATP. În cazul catabolizării prin β-oxidare a acidului palmitic (C16), bilanțul energetic constă în 106 ATP generați. Pentru a realiza bilanțul energetic în cazul acizilor grași saturați se vor adăuga/scădea câte 14 ATP generați pentru fiecare 2 atomi de C existenți în plus/în minus în moleculă.

Ecuația globală a β-oxidării acidului palmitic este:

$C_{16}H_{32}O_2 + 23O_2 \rightarrow 16CO_2 + 16H_2O$ (+ 8 acetil-CoA + 7 $NADH,H^+$ + 7 $FADH_2$)

Deficitul de acil CoA dehidrogenază a acizilor grași cu lanț mediu (enzima implicată în prima reacție de dehidrogenare dintr-un ciclu de β-oxidare) are o prevalență globală de aproximativ 1 la 14.600 de nou-născuți vii, fiind una dintre cele mai frecvente erori congenitale de metabolism, în special la populația caucaziană.[1,3]

Majoritatea acizilor grași sunt catabolizați în principal prin β-oxidare, α-oxidarea (oxidarea acizilor în poziția carbon α față de gruparea acil), fiind o cale secundară de catabolism a acizilor grași, având semnificație în metabolizarea acidului fitanic, provenit din lapte, grăsimi animale (la rumegătoare) și clorofilă (vegetale verzi).

Deficitul congenital al α-hidroxilazei (oxidaza acidului fitanic), prin care α oxidarea este blocată, cauzează *boala Refsum*, tulburare metabolică caracterizată prin acumularea de acid fitanic în celule, care se manifestă clinic prin tulburări neurologice, oculare, auditive, cutanate, cardio-vasculare.[1]

Biosinteza acizilor grași - este un proces anabolic prin care organismul sintetizează acizi grași necesari stocării energiei sub formă de trigliceride, respectiv pentru sinteza de fosfolipide, componente structurale ale membranelor celulare. Acest proces are loc predominant în citoplasma hepatocitelor, adipocitelor și la nivelul celulele epiteliale ale glandei mamare în perioada lactației. Sinteza acizilor grași are un rol important la nivel hepatic, pentru a transforma excesul de glucoză (apărut în principal după mese bogate în carbohidrați) în trigliceride exportabile sub formă de VLDL, în țesutul adipos pentru stocarea energiei pe termen lung, iar în glanda mamară pentru producerea lipidelor din laptele matern, necesare hrănirii și dezvoltării nou-născutului. Sinteza acizilor grași poate avea loc și în restul celulelor, dar într-o pondere mult mai mică comparativ cu țesuturile specializate (ficat, țesut adipos, glandă mamară în lactație), sinteza acestora fiind destinată mai ales autoîntreținerii (formarea propriei membrane celulare, procese de reparare, etc.)

Pentru desfășurarea biosintezei acizilor grași sunt necesare: asigurarea necesarului de acetil CoA (ce provine din catabolismul glucidic în principal și din cel proteic secundar), precursorul sintezei, saturarea ciclului citric (asigurarea necesarului energetic), transportul acetil CoA din mitocondrie în citoplasmă prin intermediul acidului citric, asigurarea necesarului de hidrogen, transportat de $NADPH,H^+$, precum și funcționarea normală a enzimelor implicate în procesul de biosinteză.

Etapele principale ale procesului de biosinteză constau în:

1. **Formarea malonil-CoA pornind de la acetil-CoA** - sub acțiunea *acetil-CoA carboxilazei*, enzima cheie a procesului de biosinteză;
2. **Etape ciclice de elongare** - desfășurate la nivelul enzimei *acid gras sintetază*, unde atât acetil-CoA cât și malonil-CoA sunt transferați și participă la o serie de reacții (condensare, reducere, deshidratare, reducere) în care la fiecare ciclu se adaugă unități de 2 atomi de C de la malonil-CoA. Enzima având structură dimerică poate sintetiza concomitent 2 molecule de acizi grași.
3. **Eliberarea produsului final de pe complexul acid gras sintetază** - se realizează după finalizarea numărului de cicluri (de ex. 7 cicluri în cazul acidului palmitic (C16)).

Produsul final al biosintezei la nivelul ficatului și țesutului adipos este acidul palmitic (C16), în timp ce, în glanda mamară în lactație, la om sunt MCFA (acizii caprilic (C10) și lauric (C12)). Laptele de vacă conține acizi grași cu număr impar de atomi de carbon.

În timp ce sinteza de novo are loc la nivelul citoplasmei, elongarea acizilor grași endogeni și exogeni (în principal peste 16 atomi de carbon) se desfășoară în reticulul endoplasmic și în mitocondrie și constă în adăugarea succesivă de fragmente a câte 2 atomi de carbon sub acțiunea *elongazelor.*[4]

Pentru a sintetiza acizi grași mono- și polinesaturați este necesară acțiunea *desaturazelor,*[4] enzime localizate în reticulul endoplasmatic, care catalizează introducerea legăturilor duble în acizii grași saturați. La om, cea mai importantă desaturază este Δ9-desaturaza (SCD1), responsabilă pentru formarea acidului oleic (C18:9) din acid stearic (C18). Mamiferele nu pot introduce legături duble după carbonul 9 (de la capătul carboxilic) al acidului gras, astfel că, acidul linoleic (ω-6, abreviat și C18:9,12) și acidul α-linolenic (ω-3, abreviat și C18:9,12,15) sunt acizi grași esențiali și trebuiesc obținuți din dietă.

Acizi grași nesaturați sunt importanți pentru: fluiditatea membranelor celulare, buna funcționarea a creierului și a retinei, precum și în procesele de semnalizare celulară (sunt precursori pentru sinteza de prostaglandine, leucotriene, etc.)

Procesul de biosinteză a acizilor grași este reglat hormonal (insulina - cu rol stimulator, glucagon, adrenalină - cu rol inhibitor) și adaptat la starea energetică a organismului, fiind activ în condiții de abundență nutrițională.

3.2.3. Metabolismul corpilor cetonici

Metabolismul corpilor cetonici (acetoacetat, β-hidroxibutirat, acetonă) are un rol minor în condiții normale. În situații de inaniție, hipoglicemie severă, sau patologic în diabetul zaharat necontrolat (decompensat, cu cetoacidoză), acest metabolism se intensifică substanțial, corpii cetonici devenind sursă alternativă de energie (doar acetoacetatul și β-hidroxibutiratul), pentru majoritatea țesuturilor, în special pentru sistemul nervos central (corpii cetonici pot pătrunde la acest nivel datorită dimensiunii reduse și prezenței transportatorilor specializați (MCT1-Monocarboxylate transporter 1, MCT2- Monocarboxylate transporter 2, la nivelul barierei hemato-encefalice (BHE), și încep să fie utilizați după 72 ore de post alimentar, iar ponderea acestora ca substrat energetic după post prelungit peste 7 zile este de ~75%), în timp ce glucoza este păstrată pentru eritrocite, care fiind lipsite de mitocondrii nu pot utiliza corpii cetonici sau acizii grași ca substrat energetic.

Sinteza corpilor cetonici (cetogeneza) se realizează exclusiv în mitocondriile celulelor hepatice din excesul de acetil-CoA (sunt necesare 3 molecule de acetil CoA pentru sinteza unei molecule acetoacetat/ unei molecule de β-hidroxibutirat/ unei molecule de acetonă) rezultat în urma β-oxidării acizilor grași (produși prin lipoliză), și care să nu mai poată fi utilizat în alte căi metabolice prioritare precum sinteza de acizi grași, colesterol sau trigliceride.

Catabolismul corpilor cetonici (cetoliza), are loc în mitocondriile tuturor celulelor, cu excepţia celor hepatice.[5] Procesul constă în secvența de transformări: β-hidroxibutirat→ acetoacetat→acetoacetil-CoA→acetil CoA, produs care va fi utilizat mai departe în ciclul Krebs → lanțul respirator mitocondrial pentru producerea de energie (Figura 3.2.2).

În condiții fiziologice, producția de corpi cetonici este redusă, cu o concentrație sanguină de aproximativ 1 mg/dl și o eliminare urinară de aproximativ 10 mg/zi. Cetogeneza depinde de metabolismul lipidic și este favorizată de excesul de acetil-CoA la nivel mitocondrial. Lipoliza eliberează cantități mari de acizi grași liberi (AGL), care inhibă lipogeneza și stimulează β-oxidarea, crescând producția de acetil-CoA. În aceste condiții, deficitul de oxaloacetat (provenit din glucoză) limitează utilizarea acetil-CoA în ciclul Krebs, favorizând astfel sinteza de corpi cetonici și colesterol.[1]

Inaniția sau, patologic, starea de diabet zaharat avansat (decompensat), au ca trăsături comune: absența secreției de insulină, exces de hormoni hiperglicemianți, deficit celular de glucoză şi oxaloacetat și lipoliză accentuată.[2]

Acest complex de factori vor duce la exacerbarea cetogenezei, concentrația de corpi cetonici depășind 100 mg/dl, iar corpii cetonici devin o sursă energetică de bază. Creierul își asigură aproximativ

75% din necesarul energetic pe baza corpilor cetonici. Cetogeneza patologică este un proces evolutiv ce produce:

Hipercetonemie → cetoză → cetonurie → cetoacidoză →poliurie → comă diabetică.[1,2]

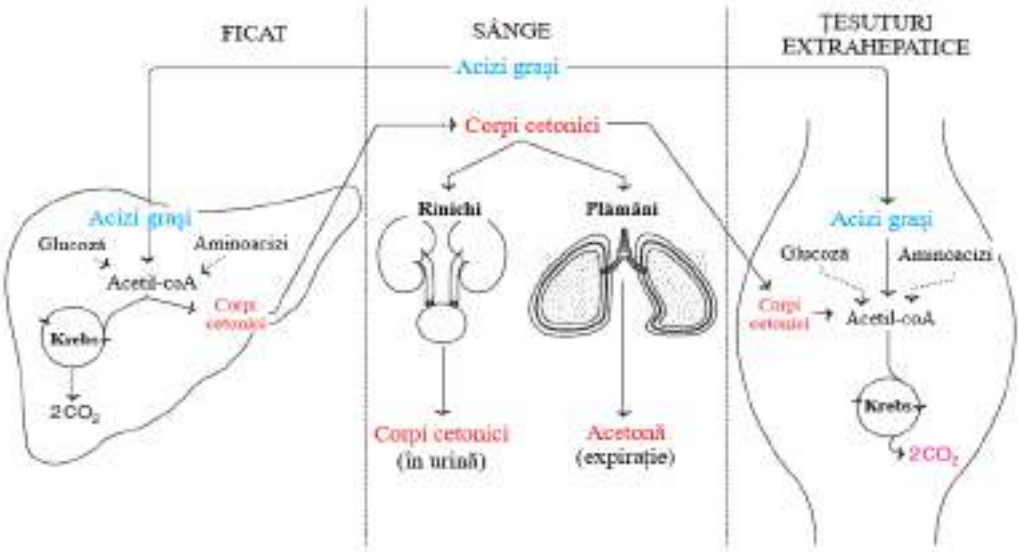


Figura 3.2.2. Sinteza, utilizarea și eliminarea corpilor cetonici [4]

Bibliografie:

1. Lieberman M, Ricer R, *Biochemistry, Molecular Biology, and Genetics.* 6th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2020.

2. Nelson DL, Cox MM. Lehninger principles of biochemistry. 4th ed. New York: W.H. Freeman; 2005.

3. Orphanet. Metachromatic leukodystrophy [Internet]. [cited 2025 Jul 20]. Available from: https://www.orpha.net/en/disease/detail/42

4. Satyanarayan U. *Biochemistry with clinical concepts and case studies*. 4th ed. Hyderabad: Elsevier; 2020.

5. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennely PJ. Biochimie de Harper. 5e éd. Bruxelles: De Boeck; 2013.

Capitolul 3.3. Metabolismul lipidelor complexe

Alina Florina Georgescu, Diana Nituşcă, Cătălin Marian

Glicerofosfolipidele și sfingolipidele sunt componente cu roluri structurale și funcționale importante la nivelul membranelor celulare. Glicerofosfolipidele reglează fluiditatea membranei și contribuie indirect la organizarea platformelor pentru semnalizarea intracelulară, în timp ce sfingolipidele participă la organizarea rafturilor lipidice – microdomenii specializate implicate direct în semnalizarea intra- și intercelulară, precum și în procese de diferențiere celulară sau apoptoză.

Biosinteza sfingolipidelor[1,2] începe cu formarea ceramidei, componenta de bază a tuturor moleculelor din această clasă. Ceramida poate fi apoi transformată în:

- Sfingomielină – prin atașarea unui grupări fosfocolină;
- Glicosfingolipide – prin adăugarea uneia sau mai multor componente glucidice – monozaharide (ex: cerebrozide – conține un monozaharid, gangliozide – conțin mai multe monozaharide simple, respectiv modificate numite acizi sialici).

Toate aceste transformări au loc la nivelul reticulului endoplasmatic și aparatului Golgi.

Degradarea sfingolipidelor[1,2] (învechite sau provenind din turnover-ul fiziologic al membranelor celulare) se realizează la nivelul lizozomilor, compartimente specializate în digestia enzimatică intracelulară. Acest proces are loc în etape succesive, fiecare etapă fiind catalizată de o enzimă hidrolitică, care acționează asupra unei anumite legături din molecula sfingolipidică. În lipsa uneia dintre enzimele participante, degradarea se oprește, ducând la acumularea substratului parțial degradat în lizozomi (substratul asupra căruia acționează enzima respectivă) determinând apariția bolilor de stocare lizozomală numite *sfingolipidoze (ex. Tay-Sachs, Niemann-Pick A/B, Gaucher, Krabbe, Fabry),* în care se produce afectarea progresivă a celulelor, în special a celor neuronale (cu apariția manifestărilor neurologice severe), deoarece neuronii sunt foarte bogați în sfingolipide.

Astfel, pentru fiecare tip de sfingolipid există enzime specializate care realizează degradarea acestora:

- Sfingomielina este descompusă de sfingomilelinază, care rupe legătura dintre ceramidă și gruparea fosfocolină, cu eliberarea celor două componente;
- Ceramida este descompusă de ceramidază, conducând la eliberarea sfingozinei (aminoalcoolul constituent) și a acidului gras;
- Glicospingolipide (cerebrozide, gangliozide) sunt degradate prin îndepărtarea componentelor glucidice (secvențial în cazul gangliozidelor care conțin mai multe componente glucidice) de către enzime specifice de tipul glicozidazelor, de ex.: β-galactozidaza, β-hexozaminidaza etc., la care se adaugă acțiunea ceramidazei pentru degradarea ceramidei constituente.

Procesul de **sinteză a glicerofosfolipidelor**[1,2] are loc în principal în reticulul endoplasmatic și pornește de la precursori comuni precum glicerolul-3-fosfat și acizii grași activați (sub formă de acil-CoA). Printr-o serie de reacții catalizate de enzime specifice, acești precursori duc la formarea de compuși intermediari activați (ex. CDP-diacilglicerol, CDP-colina), care vor fi transformați în principalele tipuri de glicerofosfolipide: **fosfatidilcolina (lecitină), fosfatidiletanolamina (cefalină), fosfatidilserina, fosfatidilinozitolul** și **cardiolipina**.

După sinteza inițială, glicerofosfolipidele pot suferi un proces de remodelare, în care acizii grași din structura lor sunt îndepărtați și înlocuiți sub acțiunea fosfolipazelor (fosfolipza A1) și a aciltransferazelor, care reglează compoziția în acizi grași a acestor molecule, influențând astfel fluiditatea și funcționalitatea membranei. Remodelarea este importantă pentru adaptarea la condiții de stres, schimbări în mediu, respectiv în caz de inflamație.

Degradarea glicerofosfolipidelor[1,2] este realizată de mai multe tipuri de *fosfolipaze (A1, A2, B, C și D)*, fiecare cu specificitate pentru o anumită legătură esterică din moleculă, cu formarea de acizi grași liberi (AGL – de ex. acidul arahidonic format în urma acțiunii fosfolipazei A2 este precursor pentru eicosanoide, molecule implicate în inflamație), lizofosfolipidele sau diacilglicerol, unii compuși având rol în procesele de semnalizare celulară, alții putând fi reutilizați în alte căi metabolice.

În timp ce fosfolipazele A2 și B au o activitate predominantă în procesul de digestie, (vezi anterior, Digestia și absorbția lipidelor), fosfolipazele C și D sunt implicate în semnalizarea celulară, prin generarea de molecule care au rol de mesageri secunzi (de ex. diacilglicerol, inozitol-trifosfat), fiind astfel implicate în controlul unei multitudini de procese biologice: proliferarea și diferențierea celulară, secreția hormonală, traficul vezicular, plasticitatea neuronală, etc.

Bibliografie:

1. Satyanarayan U. *Biochemistry with clinical concepts and case studies*. 4th ed. Hyderabad: Elsevier; 2020.
2. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennely PJ. Biochimie de Harper. 5e éd. Bruxelles: De Boeck; 2013.

Capitolul 3.4. Metabolismul lipidelor derivate

Cătălin Marian, Diana Nituşcă, Alina Florina Georgescu

3.4.1. Metabolismul colesterolului. Lipoproteinele plasmatice

Organismul uman conține circa 140-150 g de colesterol, prezent majoritar sub formă liberă în membranele celulare, mai ales în țesutul nervos. Sub formă esterificată se găsește în lipoproteinele plasmatice și în cortexul suprarenal. Colesterolul provine atât din alimentație (exogen), cât și din sinteza hepatică și intestinală (endogen). Ficatul exportă colesterol sub formă de colesterol biliar, acizi biliari și colesterol circulant în lipoproteine.

Colesterolul alimentar (exogen), prezent mai ales în gălbenuș de ou, ficat și creier, este hidrolizat de enzima colesterol esterază aflată în pancreas, apoi este absorbit la nivelul enterocitelor prin transportatori specifici (de ex: NPC1L1- Niemann-Pick C1-Like 1, aceștia fiind inhibați de medicamentul *Ezetimib*, care are efect hipocolesterolemiant prin reducerea absorbției colesterolului) și reesterificat de ACAT, apoi transportat în sânge prin intermediul chilomicronilor la nivel tisular. După hidroliza trigliceridelor, chilomicronii reziduali ajung în ficat. Aici colesterolul este inclus în lipoproteinele de tip very low density lipoproteins (VLDL), care transportă lipide spre țesuturi și, ulterior, devine low density lipoproteins (LDL) – principala sursă de colesterol pentru celule. Excesul tisular este preluat de HDL și readus în ficat.[1]

Biosinteza colesterolului este influențată de aportul și absorbția colesterolului alimentar, în mod invers proporțional. Sinteza hepatică scade când crește concentrația chilomicronilor reziduali, iar cea intestinală este inhibată de sărurile biliare. Colesterolul se sintetizează în toate celulele nucleate, predominant în ficat (peste 50%) și intestin (~15%), restul fiind produs în piele și țesuturi endocrine (cortex suprarenal, organe sexuale, corp galben).[1]

Sinteza colesterolului implică o serie de reacții enzimatice, care se desfășoară în principal în citoplasma și reticulul endoplasmatic neted al celulelor:

1. **Formarea HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA)** – este catalizată de *HMG-CoA sintetază*, prin condensare a 3 molecule de acetil-CoA, precursorul procesului de biosinteză;
2. **Formarea acidului mevalonic** – reacție catalizată de *HMG-CoA reductază*, aceasta fiind enzima cheie, care catalizează etapa limitativă a sintezei;
3. **Conversia mevalonatului în derivati izoprenici;**
4. **Formarea squalenului** – prin condensarea a 6 unități izoprenice;
5. **Ciclizarea squalenului la lanosterol;**
6. **Conversia lanosterolului în colesterol**.

Sinteza unei molecule de colesterol necesită 18 molecule de acetil CoA și este intens consumatoare de energie, necesitând 16 molecule de $NADPH,H^+$ și 36 de molecule de ATP.

În organismul uman nu există o cale metabolică de degradare a nucleului steranic. Astfel, colesterolul poate fi **eliminat** din organism pe următoarele căi:

- cale biliară: colesterolul biliar este redus la nivel intestinal la coprostanol sau colestanol, sub această formă fiind eliminate în fecale; tot în fecale sunt eliminați acizii biliari nereabsorbiţi (~0,25 grame/zi);
- celule epiteliale intestinale descuamate eliminate în fecale;
- secreţia sebacee la nivelul tegumentelor;
- eliminare urinară a metaboliților hormonilor steroizi și a vitaminei D.

Colesterolul suferă de asemenea următoarele transformări:

- la nivelul tegumentelor: în colecalciferol (vitamina D3);
- la nivelul suprarenalelor: în hormoni corticosteroizi;

- la nivelul glandelor sexuale: în hormoni sexuali steranici;
- la nivelul ficatului: în acizi biliari primari;
- la nivel hepatic și intestinal: este încorporat în lipoproteine plasmatice.[2]

3.4.2. Reglarea metabolismului colesterolului se realizează prin:

1. Reglarea sintezei colesterolului – se realizează la nivel: metabolic (asigurarea necesarului de precursori ca acetil-CoA, ATP, $NADPH^{+}H^{+}$), enzimatic (enzima de ritm HMG-CoA reductază*)* și hormonal (insulina are un efect stimulator al sintezei colesterolului, în timp ce hormonii hiperglicemianți (glucagon, cortizol, estrogeni, tiroxină) inhibă sinteza colesterolului). Enzima HMG-CoA reductază este inhibată de clasa de medicamente hipocolesterolemiante numite *statine*.[3]

2. Reglarea sintezei receptorilor LDL – depinde de concentrația intracelulară a colesterolului. PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) este o serin-protează cu rol reglator, esențială în metabolismul colesterolului prin promovarea degradării receptorilor LDL hepatici.[3] Prin reducerea reciclării acestor receptori, PCSK9 contribuie la creșterea nivelului de LDL-colesterol în plasmă. Activitatea crescută a PCSK9 duce la **hipercolesterolemie**, și un risc crescut de **ateroscleroză** și **boală coronariană**. Astfel, *inhibitorii PCSK9 (anticorpi monoclonali,și ARN interferent)* sunt utilizați în tratamentul hipercolesterolemiei familiale și a hipercolesterolemiei rezistente la statine, determinând scăderea LDL-colesterolului cu până la 60%.

3. Reglarea sintezei hepatice a acizilor biliari – se realizează de către cantitatea de acizi biliari reabsorbiți la nivel intestinal, care revin în ficat prin circuitul enterohepatic. Scăderea cantității acestora va stimula sinteza hepatică. Medicamentele din clasa *sechestranților acizilor biliari (Colestiramină, Colestipol)* sunt rășini ce leagă acizii biliari la nivelul intestinului, împiedicând reabsorbția lor și determinând astfel reducerea concentrației plasmatice a colesterolului.[3]

Lipoproteinele plasmatice reprezintă principalele structuri de transport ale lipidelor în circulația sanguină, asigurând distribuția colesterolului, trigliceridelor și a altor lipide între organele implicate în metabolismul lipidic și celelalte țesuturi ale organismului. Din punct de vedere structural, o lipoproteină este alcătuită dintr-un miez lipidic (format din triacilgliceroli + colesterol esterificat), înconjurat de un strat extern amfipatic alcătuit din fosfolipide și colesterol, cu grupările polare orientate spre mediul apos exterior (Figura 3.4.1., Tabelul 3.4.1). La suprafața lipoproteinelor se află apolipoproteinele (sau apoproteinele), care pot fi:

- **integrate** (sunt legate permanent, nu pot fi transferate între lipoproteine), cum ar fi apo A în HDL, apo B-48 în chilomicroni și apo B-100 în VLDL și LDL;
- **periferice sau transferabile**, cum sunt apo C și apo E, care pot fi transferate de la o lipoproteină la alta.

Apolipoproteinele sunt sintetizate în principal în ficat, însă cantități mici sunt produse de aproape toate organele. Celulele intestinale produc cantități mici de apo-A. Apolipoproteinele îndeplinesc mai multe roluri importante: participă la solubilizarea și transportul lipidelor, acționează ca liganzi pentru receptorii specifici de pe membranele celulare și funcționează ca și cofactori enzimatici.

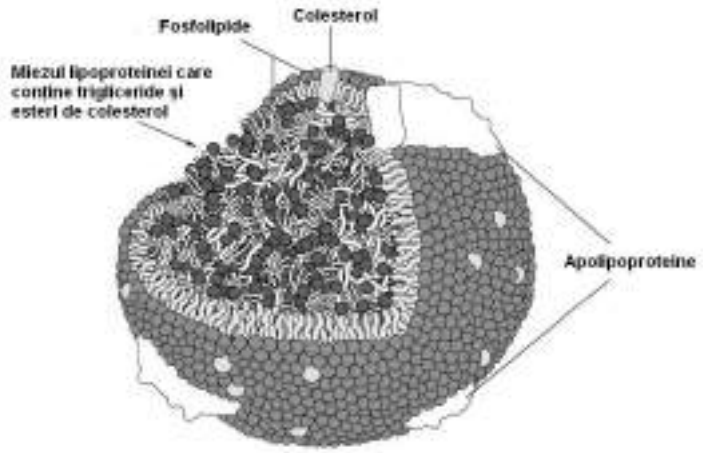


Figura 3.4.1. Structura lipoproteinelor plasmatice.[4]

Chilomicronii (CHY) se formează în enterocite din lipide alimentare (exogene) și conțin apoB48. Aceștia pătrund în sistemul limfatic și ulterior în circulația sanguină, unde preiau apo C și apo E de la HDL, devenind chilomicroni circulanți. În capilare, sub acțiunea lipoproteinlipazei (LPL) activate de apo C, trigliceridele lor sunt hidrolizate la acizi grași (care vor fi preluați de țesuturi) și glicerol (care va fi transportat la ficat). Pe măsură ce trigliceridele sunt hidrolizate, se formează chilomicronii reziduali, care sunt recunoscuți și captați de ficat prin receptori pentru apo E. *Rolul principal al chilomicronilor este de a transporta trigliceridele exogene către țesuturi* (Figura 3.4.2).[5]

VLDL (very low-density lipoproteins) se formează în ficat din lipide endogene și conține apo B100, apo C și apo E. După eliberarea trigliceridelor la nivelul capilarelor tisulare (sub acțiunea LPL), VLDL se transformă în IDL. O parte din IDL este captată de ficat prin apo E, iar o altă parte pierde apo E și apo C, devenind LDL. *Rolul principal al VLDL este de a transporta trigliceridele endogene către țesuturi* (Figura 3.4.2).[5]

LDL (low-density lipoproteins) se formează în plasmă din IDL și transportă colesterol endogen către celulele periferice. La acest nivel, LDL se leagă de receptori specifici, este internalizat și degradat în lizozomi. Colesterolul rezultat inhibă sinteza proprie (prin inhibarea enzimei HMG-reductaza), stimulează esterificarea colesterolului prin ACAT și reduce expresia receptorilor LDL, reglând astfel absorbția și depozitarea colesterolului. Aproximativ 65% din colesterolul LDL este preluat de celulele periferice, restul de macrofage (calea scavanger). *Rolul principal al LDL este de a transporta colesterolul endogen de la ficat spre țesuturi* (Figura 3.4.2).[5]

HDL (high density lipoproteins) *participă la transportul invers al colesterolului, preluând colesterolul în exces din țesuturile periferice* (inclusiv din macrofagele din pereții vasculari) *și il transportă către ficat* (Figura 3.4.2), unde este utilizat pentru sinteza acizilor biliari sau este eliminat prin bilă.[5] HDL ajută la eliminarea colesterolului în exces, prevenind depunerea acestuia pe pereții vaselor sanguine și dezvoltarea plăcilor de aterom. Mai mult, HDL are și efecte antioxidante, antiinflamatorii, stimulează producția de oxid nitric și inhibă apoptoza celulelor endoteliale. Datorită acestor acțiuni combinate, HDL contribuie la protecția endoteliului vascular,[6] fiind esențial în prevenirea bolilor cardiovasculare.

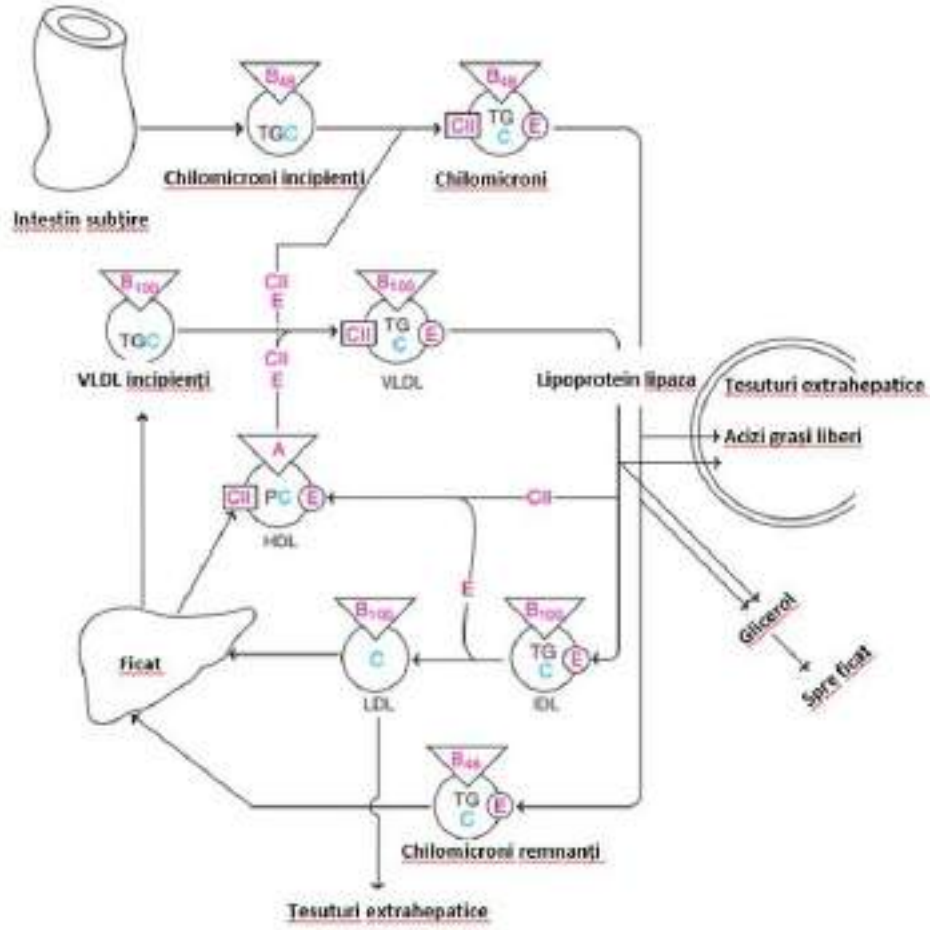


Figura 3.4.2. Metabolismul lipoproteinelor plasmatice [5]

Tabel 3.4.1. Caracteristicile lipoproteinelor plasmatice

Fracțiunea lipoproteică	Origine	Conținut proteine %	Conținut lipide %	Rol
Chilomicroni	externă	1-2	98-99	Transport trigliceride exogene la țesuturi
VLDL	ficat	9	90-93	Transport trigliceride endogene de la ficat la țesuturi
LDL	VLDL→IDL în plasmă	11	89	Transport de colesterol de la ficat la țesuturi
HDL	ficat, intestin	33-57	43-67	Transport de colesterol de la țesuturi la ficat

Alterarea metabolismului colesterolului, respectiv lipoproteinelor plasmatice pot conduce la: *ateroscleroză, boli cardiovasculare, hipercolesterolemie familială, hiperlipoproteinemii familiale (tipuri I-V), hipolipoproteinemii (abetalipoproteinemia, boala Tangier), dislipidemii secundare.*

Bibliografie:

1. Anghel A, Seclaman E, Kaycsa A, Motoc M, Samoila C, Tamas L. Noțiuni elementare de chimie generală și bioorganică – pentru studenții facultăților de medicină. Timișoara: Eurostampa; 2007.

2. Mouritsen OG, Zuckermann MJ. What's so special about cholesterol? Lipids. 2004 Nov;39(11):1101-13. Doi:10.1007/s11745-004-1336-x.
3. Baynes JW, Dominiczak MH, editors. Medical biochemistry. 6th ed. London: Elsevier Health Sciences; 2022.
4. Anghel A, Seclaman E, Tamas L. Biochimie medicală: constituenţii materiei vii – structura și funcțiile biomoleculelor. Timișoara: Eurostampa; 2009.
5. Satyanarayan U. *Biochemistry with clinical concepts and case studies*. 4th ed. Hyderabad: Elsevier; 2020.
6. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennely PJ. Biochimie de Harper. 5e éd. Bruxelles: De Boeck; 2013.

Capitolul 3.5. Reglarea metabolismului lipidic

Diana Nituşcă, Alina Florina Georgescu, Cătălin Marian,

Metabolismul lipidic este profund interconectat cu metabolismul energetic, având în vedere faptul că acizii graşi reprezintă una dintre cele mai importante surse de rezervă pentru producerea de energie la nivel celular. Din acest motiv, procesele metabolice ale lipidelor sunt influenţate direct de generarea de energie din glucoză şi, implicit, de acţiunea insulinei, hormon-cheie al reglării metabolismului glucidic şi lipidic.

Postprandial precoce (imediat după ingestia alimentelor) are loc o creştere semnificativă a concentraţiei de substraturi energetice în sânge, provenite din digestia şi absorbţia nutrienţilor. După satisfacerea nevoilor energetice imediate ale organismului, excesul de acizi graşi este direcţionat către ţesutul adipos, unde, prin procesul de **lipogeneză**, se transformă în triacilgliceroli (trigliceride), principala formă de stocare a energiei sub formă lipidică. Această fază metabolică este dominată de acţiunea *insulinei*, hormon anabolic, care favorizează activarea căilor metabolice de stocare a energiei, cum sunt **glicogenogeneza** (sinteza de glicogen în ficat şi muşchi) şi **lipogeneza** (sinteza de lipide: trigliceride, acizi graşi).[1] Insulina reglează expresia şi activitatea receptorilor pentru glucoză de la nivelul membranei celulare, controlând totodată şi activitatea principalelor enzime implicate în utilizarea şi depozitarea glucozei în exces.

Postprandial tardiv (starea de foame sau repaus alimentar), când nivelul insulinei scade, creşte concentraţia hormonilor hiperglicemianţi precum *glucagonul, catecolaminele şi glucocorticoizii*. Aceşti hormoni stimulează procesele catabolice, în special **lipoliza** din ţesutul adipos, rezultând acizi graşi liberi în circulaţie. Aceştia devin principala sursă energetică pentru numeroase ţesuturi ale organismului, fiind oxidaţi în mitocondrii. La nivel hepatic, excesul de acizi graşi este transformat în **corpi cetonici** (acetoacetat, β-hidroxibutirat, acetonă), care pot fi utilizaţi ca substrat energetic de către majoritatea ţesuturilor, în special de către sistemul nervos central.[1]

În condiţii de **inaniţie prelungită**, sau patologic în **diabetul zaharat decompensat**, (cu cetoacidoză) **corpii cetonici** capătă un rol metabolic important,[2] deoarece pot traversa BHE prin transportorii MCT1 şi MCT2, spre deosebire de acizii graşi liberi (pentru aceştia nu există un sistem eficient de transport transmembranar la nivelul BHE). Astfel, în cazul postului alimentar (inaniţie) prelungit, corpii cetonici devin sursa principală de energie pentru creier, asigurând menţinerea funcţiilor cerebrale în absenţa glucozei disponibile. În cazul diabetului zaharat de tip 1, respectiv 2, bine controlat, fără cetoză, creierul foloseşte glucoză ca sursă principală de energie, însă în cazul diabetului decompensat (cu cetoză, respectiv cetoacidoză), glucoza ajunge la nivel cerebral prin transportorii GLUT1 şi GLUT3 (vezi metabolismul glucidic), dar nu poate fi utilizată eficient din cauza lipsei/ineficienţei insulinei, astfel încât creierul începe să folosească corpi cetonici (în special β-hidroxibutirat). Corpii cetonici nu sunt o sursă energetică permanentă în diabetul zaharat, ci doar o „soluţie de urgenţă" metabolică pe durata cetoacidozei. După stabilizarea glicemiei şi nivelului insulinei, creierul revine treptat la utilizarea preponderentă a glucozei ca substrat energetic. Dacă diabetul zaharat rămâne necontrolat pe termen lung, utilizarea corpilor cetonici nu e sustenabilă, făcând posibilă apariţia complicaţiilor neurologice ca urmare a hiperglicemiei, stresului oxidativ şi inflamaţiei.[2,3]

Bibliografie:

1. Devlin TM, Snider MD, Rose J, eds. *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations.* 8th ed. Hoboken (NJ): Wiley; 2019. ISBN 978-1-118-08361-1.

2. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennely PJ. Biochimie de Harper. 5e éd. Bruxelles: De Boeck; 2013.
3. Satyanarayan U. *Biochemistry with clinical concepts and case studies*. 4th ed. Hyderabad: Elsevier; 2020.

Secțiunea 4. Metabolismul Proteinelor

Capitolul 4.1. Noțiuni introductive

Diana Camelia Bonțe, Liviu Athos Tămaș

Proteinele reprezintă macromolecule cu o mare variabilitate structurală ce le permite să asigure bazele moleculare pentru majoritatea funcțiilor organismului uman și a tuturor organismelor vii.

Structural, proteinele sunt formate din α - L - aminoacizi care pot forma legături amidice, numite în cazul proteinelor legături peptidice, care se formează între atomul de carbon dintr-o grupare α-carboxil (–COOH) a unui aminoacid și atomul de azot dintr-o grupare α-amino ($–NH_2$) din alt aminoacid, eliminându-se o moleculă de apă (Figura 4.1.1).

α – aminoacizii reprezintă acei aminoacizi care au ambele grupări, amino și carboxil legate de același atom de carbon. L-aminoacizii reprezintă izomerii optici L ai moleculelor în care gruparea amino se află de partea stângă (L, levo = stânga în latină) a atomului de carbon asimetric, chiral (care are 4 substituenți diferiți) în proiecția Fischer a moleculei[1,2].

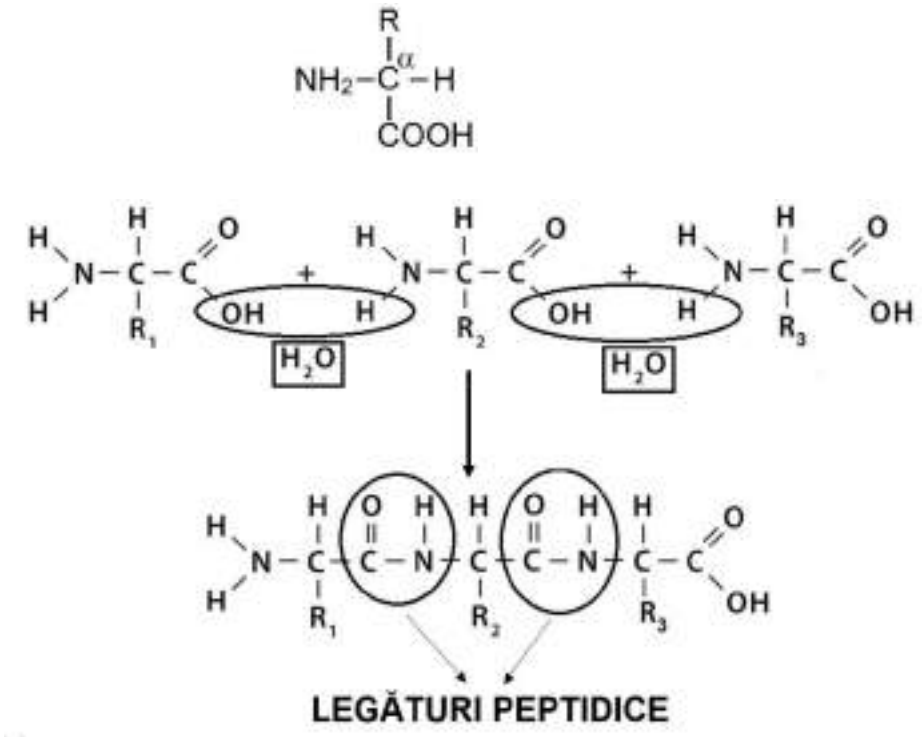


Figura 4.1.1. α - aminoacizii și formarea legăturii peptidice

În structura proteinelor organismelor vii se găsesc doar α - L - aminoacizi, existând 21 de aminoacizi care pot forma molecule proteice, fiind numiți aminoacizi proteinogeni (clasic sunt descriși 20 de aminoacizi proteinogeni la care se adaugă seleno-cisteina, aminoacid regăsit în glutation peroxidază de exemplu, până în prezent fiind identificate 25 de selenoproteine umane)[1,2,3,4].

Aminoacizii proteinogeni sunt:

- 11 aminoacizi **biosintetizabili** (pot fi sintetizați de către organism – Gli, Ala, Glu, Gln, Asp, Asn, Ser, Pro, Cis, Tir, Se-Cis);

- 1 aminoacid parțial biosintetizabil, **semi-esențial** (aportul lui exogen, prin alimentație, este necesar doar în perioada de creștere sau graviditate, în stare adultă organismul sintetizându-și în întregime necesarul - Arg);
- 9 aminoacizi nesintetizabili de organismul uman, **esenţiali** (aportul lor exogen prin alimentație este obligatoriu - Val, Leu, Ile, Met, Liz, Phe, Trp, Tre, His). Histidina a fost mult timp considerată semi-esențială deoarece experimentele inițiale nu au reușit să pună în evidență efecte negative importante prin administrarea unui regim alimentar fără histidină loturilor de subiecți testați. Însă, deoarece experimentele realizate nu durau o perioadă foarte lungă de timp, iar histidina este aminoacidul esențial cu cea mai mare rezervă tisulară (rezerva provine din catabolismul proteinelor tisulare bogate în histidină), care poate asigura necesarul pentru aproximativ o lună, s-a considerat că histidina ar fi un aminoacid semi-esențial. Studii ulterioare, recente, au arătat că în organismul uman **nu există nicio cale metabolică de sinteză a histidinei, deci histidina este un aminoacid esențial**[5,6]**.**

În organismele vii există însă în cantități mici D-aminoacizi liberi și proteine ce conțin D-aminoacizi, deși ribozomii celulelor nu pot încorpora direct D-aminoacizi în proteinele pe care le sintetizează, existând o specificitate strictă pentru L-aminoacizi în aparatul ribozomal de sinteză. Cum apar atunci D-aminoacizii în proteine? Fie prin acțiunea unor enzime numite **racemaze** sau **epimeraze** care are loc **după sinteza ribozomală a lanțului polipeptidic** (post-translațional) și transformă L-aminoacizii deja încorporați în molecula proteică în D-aminoacizi, fie prin acțiunea unor enzime complexe, **sintetaze de peptide non-ribozomale (SPNR)**, proces ce se desfășoară doar în anumite microorganisme, cum ar fi Bacillus subtilis (produce bacitracina sau gramicidina S ce conțin D-fenilalanina, D-alanina) sau în fungi ce produc ciclosporina A (ce conține D-alanina sau D-serina). De asemenea L-aminoacizii se pot transforma spontan în D-aminoacizi, în proteinele cu timp de viață mai lung, procesul fiind numit **racemizare** sau sub efectul factorilor fizici, cum ar fi căldura sau a mediului alcalin ce induc racemizarea mai rapidă a L-aminoacizilor[7,8,9].

Astfel, proteinele alimentare pot conține D-aminoacizi liberi și proteine cu D-aminoacizi, digestia și valoarea lor nutritivă fiind afectată. În condițiile în care o mare parte din hrană este ultra-procesată (căldură, mediu alcalin), procentul de D-aminoacizi va fi mai mare, situsurile specifice de hidroliză unde acționează enzimele digestive vor fi modificate, iar digestia nu se va realiza decât parțial. Unele studii au arătat că pepsina este mai sensibilă la prezența D-aminoacizilor în situsurile catalitice decât tripsina, aceasta având o eficiență mai bună a hidrolizei proteinelor chiar în condițiile modificării situsului catalitic prin înlocuirea L-aminoacizilor cu D-aminoacizi[8].

La oameni, **D-serina** și **D-aspartatul** au roluri funcționale importante ca **neurotransmițători**, fiind co-agoniști ai receptorilor NMDA (N-metil-D-aspartat), iar **D-alanina** are rol în imunitatea mediată de neutrofile[2,10].

Sinteza D-aminoacizilor se face din L-aminoacizii corespunzători, pentru producerea D-serinei existând de exemplu o serin-racemază cu activitate atât în astrocite cât și în neuroni. Modificări ale nivelului D-aminoacizilor au fost asociate cu unele tulburări neurodegenerative, schizofrenie sau cu boala Alzheimer. Existența D-aminoacizilor explică și prezența D-aminoacid oxidazelor (flavoenzime cu FAD) care realizează dezaminarea lor producând amoniac, H_2O_2 și un cetoacid[10,11].

Prin legături peptidice se pot lega între ei de la doi până la mii de aminoacizi. Toate moleculele care conțin legături peptidice sunt peptide. Denumirile diferite depind doar de numărul de aminoacizi din moleculă și de complexitatea structurii. Astfel o moleculă cu 2 aminoacizi se va numi dipeptid, o moleculă cu 3 aminoacizi se va numi tripeptid, ș.a.m.d., moleculele cu 2 - 20 aminoacizi fiind considerate a fi oligopeptide. Lanțurile de aminoacizi cu dimensiunea cuprinsă între 20 și 50 de aminoacizi se numesc polipeptide (au multe legături peptidice), iar proteinele sunt molecule cu un

număr mai mare de 50 de aminoacizi și o conformație complexă (au structură secundară, terțiară sau cuaternară).

Cea mai mică proteină umană unanim acceptată este insulina cu 51 de aminoacizi în moleculă, iar cea mai mare proteină este conectina (titina codată de gena TTN cu 363 de exoni), proteină musculară cu 34350 de aminoacizi în moleculă. Conectina rămâne cea mai mare proteină animală și vegetală cunoscută, la șoarece având 38138 de aminoacizi[2,12].

Importanța funcțională a proteinelor este relevată de relația existentă între proteine și acizii nucleici (ADN și ARN), o mare parte a informației genetice codante reprezentând de fapt planurile necesare pentru sinteza tuturor proteinelor umane, în care este descrisă exact structura (secvența) fiecărei proteine ce urmează a fi sintetizate. În informația genetică din ADN nu există informații referitoare la sinteza glucidelor sau lipidelor, doar informații referitoare la sinteza enzimelor implicate în căile lor metabolice, prin urmare sinteza acestora se realizează tot sub controlul proteinelor[13].

Informația stocată în ADN este apoi utilizată pentru sinteza ARN (similar cu preluarea informației de pe un hard-disk și transferul ei în memoria de lucru) care, în citoplasmă, va transfera informația ribozomilor, iar aceștia vor fi capabili să sintetizeze moleculele proteice conform secvenței descrise în ARN.

Funcțiile proteinelor în organismul uman sunt numeroase, ele fiind prezente în toate domeniile funcționale. Astfel, distingem:

1. **Rol structural:**

- **Macrostructural** - proteinele sunt majoritare în țesutul muscular (50% - 75% din cantitatea totală de proteine din organism, care la un organism adult este de aproximativ 10 kg), 30% din masa sistemului osos este reprezentată de proteine (colagen, osteocalcină, osteonectină, sialoproteina osoasă), proteinele sunt majoritare în ligamente, piele, matricea țesuturilor conjunctive (fibros, adipos și alte tipuri de țesuturi);
- **Structura celulară:** proteinele sunt prezente în membrana celulară (proteine canal transportoare, receptori membranari, integrine), în citoplasmă formează citoscheletul (actină, tubulină, keratină, vimentină).

2. **Rol funcțional :**

- **Rol enzimatic (de cataliză)**: practic toate reacțiile biochimice din organism (cu câteva mici excepții reprezentate de reacțiile spontane) sunt catalizate de enzime, și nu ar putea să se desfășoare cu o viteză compatibilă cu viața fără acțiunea enzimelor. **Toate enzimele sunt din punct de vedere structural proteine;**
- **Rol în semnalizarea intracelulară și intercelulară**: numeroase molecule semnal sunt proteine (hormonii proteici - insulina, glucagonul, hormonii adenohipofizari, citokinele și factorii de creștere - interleukine, factorul de necroză tumorală (TNF, tumor necrosis factor), proteine osoase morfogenetice, subclasă a factorilor de creștere TGF-β, transforming growth factor). De asemenea, toți receptorii membranari sunt proteine, iar transmiterea semnalelor intracelulare se face prin cascade de reacții biochimice a căror membrii sunt diverse proteine. Moleculele de adeziune celulară (CAM, cell adhesion molecules) cum ar fi caderinele au roluri esențiale în comunicarea intercelulară. Unele peptide pot fi neurotransmițători, cum ar fi neuropeptidul Y, substanța P;
- **Rol în imunitate**: toți anticorpii produși de leucocite sunt proteine (imunoglobuline). De asemenea proteinele fac parte din complement, ce mediază răspunsul imun nespecific (sistemul imun înnăscut);

- **Rol în transport**: proteinele membranare (canale proteice) controlează accesul moleculelor sau ionilor la intrarea și ieșirea din celulă. Practic, transportul majorității moleculelor prin membrana celulară se poate realiza controlat doar prin proteine canal specifice. De asemenea, în sânge, moleculele hidrofobe pot fi transportate doar prin asociere cu proteine. Toate clasele de lipide (trigliceride, fosfolipide, colesterol, esteri de colesterol) se transportă sub formă de lipoproteine, acizii grași liberi sunt transportați de albumina, hormonii hidrofobi au propriile proteine transportoare la fel ca alte molecule insolubile sau greu solubile (bilirubina, vitamina B_{12});
- **Rol în reglarea altor procese biochimice**: factorii de transcripție reprezintă proteine ce interacționează cu ADN-ul nuclear reglând expresia genică. În citoplasmă, există proteinele numite chaperoane care intervin în procesul de folding (pliere conformațională) al lanțurilor polipeptidice nou formate;
- **Alte roluri:** în coagularea sângelui, inhibiția proteazelor, menținerea echilibrului acido-bazic și a pH-ului mediului intern, în vasele sanguine exercită presiunea coloid-osmotică și mențin apa în patul vascular.

3. **Rol energetic.** Proteinele au și rol energetic, organismul obținând aproximativ 15% din energia necesară prin oxidarea aminoacizilor. Sursele majore de energie rămân glucidele (glucoza) și lipidele (acizii grași), dar și proteinele contribuie într-o măsură mai mică la metabolismul energetic, valoarea energetică a proteinelor fiind considerată a fi similară cu cea a glucidelor, aproximativ 4 kcal/g. Această valoare depinde și de structura proteinelor, tipul de aminoacizi din compoziția lor, existând diferențe semnificative între aminoacizi - de exemplu, fenilalanina are o valoare energetică de 6,74 kcal/g comparativ cu acidul aspartic cu o valoare energetică de 2,89 kcal/g. Astfel valoarea energetică a alimentelor proteice va depinde semnificativ de compoziția lor în aminoacizi. Datorită valorii lor funcționale, organismul uman va proteja proteinele și utilizarea lor în scop energetic, rezervele energetice principale fiind trigliceridele din țesutul adipos și glicogenul din ficat și mușchi[1,2,10,11,12].

Capitolul 4.2. Digestia și absorbția aminoacizilor

Diana Camelia Bonțe, Liviu Athos Tămaș

Proteinele alimentare au rolul de a aduce în organism aminoacizii necesari sintezei propriilor proteine. Practic, procesul de obținere a aminoacizilor din proteinele alimentare este similar jocului de Lego, noi preluăm construcții (proteine animale sau vegetale) formate din mii de piese (aminoacizi), le spargem în piesele componente prin digestie, absorbim aceste piese (aminoacizii) le transportăm la celule unde ne construim propriile noastre mașinării moleculare specifice de specie (proteine umane).

Aportul alimentar de proteine trebuie să asigure nevoile cantitative, dar și pe cele calitative, fiind necesar ca în proteinele ingerate să se găsească aminoacizii esențiali, dar avem nevoie și de o cantitate de proteine care să permită înlocuirea aminoacizilor pierduți prin catabolism.

Organismul adult uman conține aproximativ 10 kg de proteine, din care 50 – 75% sunt reprezentate de proteinele din mușchii scheletici.

În organism există un **fond comun de aminoacizi liberi** proveniți din alimentație, dar și din hidroliza propriilor proteine care sunt catabolizate. Acest fond comun de aminoacizi se găsește repartizat între mediul extracelular (sânge, alte fluide) și mediul intracelular, cantitativ reprezentând aproximativ 50 - 55 de grame (40 - 45 de grame pentru aminoacizii intracelulari și 5 grame pentru aminoacizii extracelulari). Concentrația aminoacizilor sanguini este de 20 – 30 mg/dl cel mai abundent aminoacid din sânge fiind glutamina cu o concentrație de aproximativ 8 mg/dl. În fondul comun de aminoacizi cei mai abundenți sunt alanina și glutamina[2,10,11,14].

Un aminoacid poate trece prin acest fond comun de mai multe ori în urma încorporării repetate în diferite molecule proteice (sinteză) și hidrolizei ulterioare a acestora la expirarea timpului lor de viață (catabolism) până la oxidarea sa completă și eliminarea sub formă de produși de catabolism finali, CO_2, H_2O și uree. Aminoacizii esențiali trec prin acest fond de aproximativ 5 - 10 ori, iar cei neesențiali de 1 - 5 ori.

Pe lângă aportul de aminoacizi din proteinele alimentare (aproximativ 100 g) mai există și un aport de aminoacizi rezultați din proteinele proprii hidrolizate (250 – 350 g/zi), ca urmare a procesului de regenerare (turnover) a moleculelor proteice care sunt periodic sintetizate și hidrolizate intracelular.

Astfel, enzimele au un timp de viață de ordinul orelor și zilelor, proteinele plasmatice de câteva săptămâni, iar colagenul de ordinul lunilor sau chiar anilor. Proteinele nou sintetizate zilnic reprezintă aproximativ aceeași cantitate de proteine care a fost hidrolizată (250 – 350 g)[2,10,11].

100 de grame de proteine alimentare conțin aproximativ 16 g de azot. 86% (aproximativ 30 g uree/24 h) din acest azot ingerat părăsește în cele din urmă corpul sub formă de uree, 3% sub formă de ion amoniu și 11 % sub formă de produse reziduale organice, inclusiv acid uric și creatinină. 95% din uree și o mare parte din celelalte produse de catabolism azotate sunt excretate prin urină și transpirație, o parte din ureea produsă difuzează prin membranele structurilor tubulare (colon, tubi nefronali) și ajunge din nou în sânge sau în sucul gastric.

Proteinele alimentare sunt hidrolizate enzimatic în tubul digestiv până la aminoacizi și peptide mici (di și tripeptide) care sunt absorbite prin mucoasa intestinală.

Enzimele proteolitice digestive (numite peptidaze deoarece hidrolizează legăturile peptidice), se clasifică, în funcție de modul lor de acțiune, în enzime ce scindează lanțurile polipeptidice în interior - endopeptidaze și în enzime ce hidrolizează aminoacizii care se găsesc fie la capătul N-terminal, fie la capătul C-terminal al lanțului polipeptidic - exopeptidaze (aminopeptidaze și carboxipeptidaze).

Majoritatea acestor enzime se sintetizează sub formă catalitic inactivă, numită proenzimă sau zimogen (de exemplu – pepsinogen, tripsinogen), pentru a preveni hidroliza propriilor structuri proteice, organismul uman având numeroase mecanisme de protecție (anti-proteaze sau inhibitori de proteaze cum sunt alfa1-antitripsina sau inhibitorul pancreatic al tripsinei secretate, Pancreatic Secretory Trypsin

Inhibitor, PSTI). Inhibitorii de proteaze sunt tot proteine, PSTI având doar 56 de aminoacizi în secvență, dar având o structură secundară de tip foaie beta pliată și alfa-helix ceea ce îi conferă statutul de proteină. Acesta poate fi considerat ca un alt rol al proteinelor - **protecția împotriva autodigestiei de către enzimele proteolitice**.

Din acest motiv, procesul de activare are loc doar în cavitatea gastrică sau lumenul intestinal, unde enzimele activate vor acționa doar asupra proteinelor alimentare și produșilor de digestie. Activarea proenzimelor este un proces prin care se înlătură prin hidroliză secvențe mici de aminoacizi, care maschează precum o barieră centrul catalitic al enzimei. Lanțul polipeptidic devine mai scurt și enzima se activează permițând intrarea moleculelor în centrul catalitic unde vor fi hidrolizate[2,10,11,15,16].

4.2.1. Digestia proteinelor în stomac

În cavitatea bucală nu există enzime care să acționeze asupra proteinelor. Ajunse în stomac, alimentele declanșează secreția sucului gastric (alimentele determină secreția de gastrină ce va induce secreția sucului gastric), format din acid clorhidric secretat de celulele parietale, enzimele proteolitice (pepsina și gastricsina) secretate de celulele principale, mucus cu rol de protecție împotriva autodigestiei și alte componente.

Sub acțiunea acidului clorhidric are loc denaturarea proteinelor cu distrugerea structurii terțiare și cuaternare, proteinele denaturate devenind accesibile atacului enzimatic al pepsinei și gastricsinei. De asemenea HCl va stimula și secreția enzimelor digestive.

În stomac vor acționa următoarele enzime proteolitice: pepsina și gastricsina (endopeptidaze).

1. **Pepsina** - este secretată de celulele principale din mucoasa gastrică sub formă inactivă de pepsinogen, care se activează la contactul cu HCl sau autocatalitic și se transformă în pepsină. Pepsina acționează la nivelul legăturilor peptidice în care sunt implicați aminoacizi aromatici (fenilalanină, tirozină). În urma acțiunii pepsinei se produc oligopeptide și polipeptide. pH-ul optim de acțiune este 1,5 -2,5;
2. **Gastricsina (Pepsina C)** - este secretată de celulele principale din mucoasa gastrică ca și progastricsină, fiind activată de HCl la un pH mai puțin acid (2 - 3,5) și de pepsină. Hidolizează legăturile peptidice în care se găsesc aminoacizi aromatici sau dicarboxilici (fenilalanină, tirozină, acid aspartic, acid glutamic).

Și la nou-născuți, digestia proteinelor se realizează sub acțiunea pepsinei și gastricsinei chiar dacă activitatea acestora este de 10 - 20% din activitatea adultului. O altă caracteristică a nou-născutului este pH-ul mai ridicat al mediului gastric, de 3 - 4.5. Existența chymozinei (labfermentului care produce coagularea laptelui la rumegătoare) este controversată, deoarece la om a fost identificată doar o pseudogenă pentru chymozină care nu produce o proteină funcțională și nu a fost identificată enzima activă, ceea ce infirmă date mai vechi ce susțineau existența chymozinei la om[17].

Oligopeptidele și polipeptidele, produse sub acțiunea pepsinei și gastricsinei ajung apoi în duoden unde stimulează secreția colecistokininei, iar aceasta va declanșa secreția sucului pancreatic, dar și secreția biliară. Enzimele din sucul pancreatic vor stimula ulterior secreția sucului intestinal cu enzimele sale specifice[2,10,11,15].

4.2.2. Digestia intestinală

În lumenul intestinal, produșii digestiei gastrice, oligopeptidele și polipeptidele, sunt supuse acțiunii enzimelor din sucul pancreatic şi a enzimelor mucoasei intestinale, fiind obținuți aminoacizi, dipeptide și tripeptide.

4.2.2.1. Enzimele proteolitice ale sucului pancreatic

Tripsina - se secretă sub forma inactivă de tripsinogen și se activează în intestin sub acțiunea enterokinazei intestinale secretate de celulele mucoasei duodenale și apoi autocatalitic. Este o

endopeptidază ce acționează la nivelul legăturilor peptidice ce implică aminoacizi bazici cum ar fi Liz şi Arg. Pentru autodigestia produsă de o eventuală activare a tripsinogenului pe traseul pacreas-intestin, sucul pancreatic conține inhibitori (alfa1-antitripsina) care inactivează tripsina activată accidental în pancreas sau canalele pancreatice.

Chimotripsina - secretată de pancreas ca și chimiotripsinogen, se activează în intestin sub acțiunea tripsinei. Ca acțiune catalitică este o endopeptidază ce acționează la nivelul grupărilor carboxil ale aminoacizilor aromatici - Phe, Tir, Trp.

Elastaza - secretată ca proelastază, fiind activată de tripsină în intestin. Este o endopeptidază care acționează asupra elastinelor şi a proteinelor ce conțin legături peptidice cu aminoacizi neutri hidrofobi Gli, Ala, Val.

Carboxipeptidazele - sunt exopeptidaze produse prin activarea procarboxipeptidazei la nivel intestinal de tripsină. Există 2 tipuri - **carboxipeptidaza A** ce hidrolizează aminoacizi aromatici/hidrofobi de la capătul C - terminal al peptidelor (Phe, Ile) și **carboxipeptidaza B** ce hidrolizează aminoacizi bazici de la capătul C – terminal (Liz, Arg).

Produșii finali ai acțiunii sucului pancreatic sunt aminoacizi, di- şi tripeptide[2,10,11,12,15].

4.2.2.2. Digestia sub acțiunea enzimelor intestinale. Absorbția aminoacizilor și peptidelor

În intestin, la nivelul mucoasei intestinale (la nivelul marginii în perie, a microvililor) enzimele proteolitice specifice secretate sunt aminopeptidaze care acționează la capătul N-terminal detașând aminoacizii, dar și dipeptidaze și tripeptidaze care hidrolizează peptidele mici.

Aminoacizii, di- şi tripeptidele (care nu au fost hidrolizate) rezultate în urma procesului de digestie intestinală, vor fi absorbite în enterocite, majoritar prin sisteme specifice de transport ale aminoacizilor care realizează un **transport activ** (cu consum de energie) sau prin **difuziune facilitată**. Există și un **transport paracelular**, prin spațiile dintre enterocite, unde se găsesc joncțiunile strânse (joncțiunile ocluzive cu rol de barieră), dar este minoritar, fiind specific doar pentru unele peptide mici sau aminoacizi neutri cu moleculă mică.

Astfel, deși sistemele primare de transport ale aminoacizilor în enterocite sunt specifice L-aminoacizilor, D-aminoacizii pot fi absorbiți prin celelalte căi minoritare de transport (paracelular și pasiv, prin difuziune facilitată), și astfel D-aminoacizii alimentari contribuie la fondul de D-aminoacizi existent în organismul uman (pe lângă cei produși prin transformare spontană sau sub acțiunea racemazelor).

În membrana apicală a enterocitelor, care este în contact cu lumenul intestinal, au fost identificate mai multe sisteme de transport (structură proteică) specifice aminoacizilor rezultați din digestie care acționează în funcție de natura aminoacizilor[9,10]:

1. Sistemul B^0 (transportor B^0AT1) - pentru aminoacizii neutri (leucină, valină, metionină, alanină, glutamină, fenilalanină, tirozină, triptofan);
2. Sistemul $B^0,+$ (transportor $ATB^0,+$) - pentru aminoacizii neutri și bazici (lizină, arginină);
3. Sistemul X^-AG (transportor EAAT3) - pentru aminoacizi dicarboxilici (acid aspartic, acid glutamic);
4. Sistemul IMINO (transportor SIT1) - pentru imino-acizi - prolină, hidroxiprolină și unii aminoacizi neutri;
5. Sistemul y^+ (transportor CAT1) - pentru aminoacizi cationici - lizină, arginină, histidine;
6. Sistemul PAT (Small Neutral Amino Acids) - transportor PAT1 - pentru glicină, alanină, serină, taurină și GABA (acid gamma-amino butiric);
7. Transportorul pentru taurină TauT – transportă și β-alanină.

În membrana bazo-laterală a enterocitelor, la contactul cu vasele de sânge, există alte 4 sisteme majore de transport care permit eliminarea aminoacizilor în sânge și transportul lor prin vena portă la ficat și apoi în circulația sistemică pentru a fi distribuiți țesuturilor și celulelor.

Aceste sisteme de transport sunt[9,10,15]:

1. L (LAT1/2) - pentru aminoacizi neutri cu moleculă mare;
2. A (SNAT2) - pentru aminoacizi neutri cu moleculă mica;
3. y^+L (y^+LAT1/2) - pentru aminoacizi neutri și cationici;
4. ASC (ASCT2) – pentru aminoacizi neutri

În membrana apicală a enterocitelor există fixate și peptidaze (dipeptidil peptidaza, tripeptidil peptidaza sau Enzima de Conversie a Angiotensinogenului II, ACE2 care poate acționa ca o carboxipeptidază generală și se exprimă alături de transportorul B^0AT1 generând aminoacizi ce vor fi rapid absorbiți), localizate lângă sistemele de transport ale aminoacizilor, care hidrolizează rapid peptidele cu moleculă mică, producând aminoacizi ce sunt imediat absorbiți.

Mecanismele de transport ce caracterizează transportorii aminoacizilor sunt fie transportul activ, fie difuziunea facilitată.

De asemenea, în membrana apicală a fost identificat un sistem de transport special doar pentru dipeptide și tripeptide (rar tetrapeptide care sunt hidrolizate de alte peptidaze - aminopeptidaze și carboxipeptidaza meprina A - în di și tripeptide) numit PEPT1 (există și un sistem de transport PEPT2, care însă este localizat la nivelul tubulilor nefronali renali). Dipeptidele, tripeptidele și eventualele tetrapeptide absorbite sunt hidrolizate în interiorul enterocitelor în aminoacizi, mai puțin de 1% rămânând intacte și fiind eliminate în sânge prin transportori încă neprecizați[9,10,15].

Aminoacizii transportați prin sânge ajung la celule unde sunt preluați prin aceleași sisteme de transport prezentate în cazul enterocitelor la care se adaugă alte sisteme de transport specifice de țesut sau organ (PEPT2 în rinichi, Sistemul N în ficat pentru glutamină, asparagină, histidină) și sunt transferați în citoplasmă.

În celule, aminoacizii sunt utilizați pentru sinteza proteinelor necesare la nivel ribozomal sau suferă reacții catabolice cu obținere de energie.

Capitolul 4.3. Catabolismul aminoacizilor

Diana Camelia Bonțe, Liviu Athos Tămaș

Dacă în cazul glucidelor și lipidelor, catabolismul presupune oxidarea moleculelor și transformarea lor în produșii finali de catabolism, ușor de eliminat, CO_2 și H_2O, în cazul aminoacizilor, pe lângă C, H și O în aminoacizi găsim azotul, a cărui oxidare ar genera produși toxici (oxizii de azot).

De aceea, strategia utilizată de organismul uman pentru oxidarea aminoacizilor presupune inițial înlăturarea grupării amino ($-NH_2$), lăsând molecule ce conțin doar C, H și O (scheletul hidrocarbonat al aminoacidului) și pot fi catabolizate pe căi metabolice comune cu glucidele și lipidele până la CO_2 și apă, sau pe căi specifice anumitor aminoacizi.

Gruparea NH_2 va fi ulterior transformată în amoniac (NH_3), substanță deosebit de toxică pentru organismul uman, dar care poate fi rapid fixată de către acidul glutamic și transportată sub formă de glutamină la ficat unde se produce ureea, compus solubil și fără toxicitate, ce poate fi apoi eliminată renal prin urină.

4.3.1. Dezaminarea aminoacizilor

Se realizează prin mai multe căi metabolice, cea mai importantă fiind transaminarea, proces prin care gruparea alfa-amino ($-NH_2$) a unui aminoacid este transferată pe un alfa-cetoacid, în locul grupării ceto care, la rândul său, va înlocui gruparea amino[2,10,11].

În urma reacției (Figura 4.3.1.1), se va obține un alt cetoacid provenit din aminoacidul transformat și un aminoacid corespunzător cetoacidului ce a acceptat gruparea $-NH_2$. Majoritatea aminoacizilor pot fi dezaminați prin transaminare, cu excepția a 3 aminoacizi – **lizină, treonină și prolina**[10].

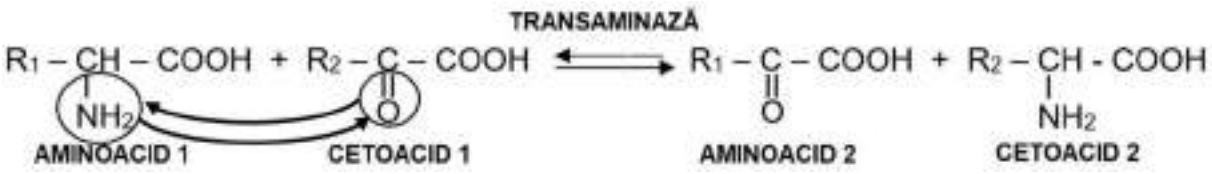


Figura 4.3.1.1. Reacția de transaminare - principiu general

Reacția este catalizată de enzime numite transaminaze sau aminotransferaze care sunt o clasă de enzime care au ca și cofactor enzimatic (coenzimă) vitamina B_6 (piridoxal-fosfatul, pyridoxal phosphate, PLP).

Reacția de transaminare este o reacție **ușor reversibilă**, produșii obținuți depinzând în primul rând de concentrațiile reactanților, deci de condițiile metabolice specifice fiecărui tip de țesut sau organ în care se desfășoară reacția. Fiind o reacție reversibilă, transaminarea va face parte și din căile metabolice de sinteză ale aminoacizilor.

Pentru fiecare tip de aminoacizi există o transaminază specifică, dar cetoacidul acceptor al grupării $-NH_2$ este în majoritatea cazurilor **acidul alfa-cetoglutaric**, membru al ciclului Krebs (CETOACID 1). Alți cetoacizi ce pot accepta gruparea amino sunt acidul piruvic si acidul oxaloacetic.

În cazul în care cetoacidul acceptor este acidul alfa-cetoglutaric, unul din produșii obținuți în reacție va fi **acidul glutamic**, care are avantajul că poate fi ușor dezaminat (Figura 4.3.1.2) printr-o reacție reversibilă de dezaminare oxidativă catalizată de glutamat-dehidrogenază (GDH). Astfel, se reface acidul alfa-cetoglutaric și se obține amoniac care se transformă în ionul amoniu[2,10,11,15,18].

Enzima poate folosi ca și cofactor enzimatic atât NAD^+/NADH (pentru sinteza de alfa-cetoglutarat atunci când procesele catabolice sunt predominante, iar alfa-cetoglutaratul poate fi folosit de ciclul Krebs), cât și $NADP^+$/NADPH (pentru sinteza de glutamat, în condiții de anabolism).

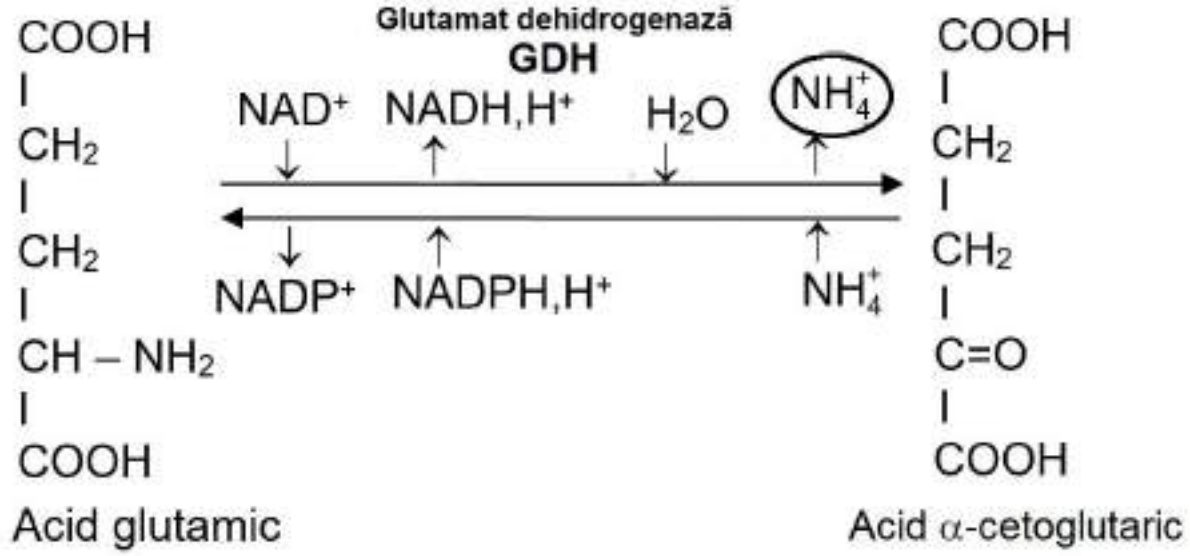


Figura 4.3.1.2. Reacția de dezaminare oxidativă a acidului glutamic sub acțiunea glutamat dehidrogenazei (GDH)

GDH este o enzimă prezentă în multiple țesuturi, se exprimă cel mai intens în ficat, dar și în creier unde există o activitate semnificativă a enzimei, la nivelul rinichilor (celulele epiteliale ale tubilor contorți proximali și distali), în pancreas, glande suprarenale, ovare, testicule, prostată și se exprimă mai puțin în mușchi. Cunoașterea localizării celulare și a exprimării tisulare a enzimelor permite înțelegerea modificărilor patologice ale activității serice pentru multe enzime și asocierea acestora cu diferite maladii

Celular, GDH este situată în matricea mitocondrială, deși studii mai noi au arătat prezența ei și în nucleul neuronilor, cu rol în mecanisme epigenetice prin furnizarea de alfa-cetoglutarat enzimei Tet3 ce transformă 5-metilcitozina în 5-hidroximetilcitozină.

GDH este o enzimă alosterică, activitatea sa fiind reglată într-un sens sau în celălalt al reacției catalizate de concentrația moleculelor efectoare. Astfel, ATP și GTP (produs în ciclul Krebs) inhibă GDH și reacția de formare a alfa-cetoglutaratului, iar ADP și GDP stimulează reacția inversă de formare a alfa-cetoglutaratului și a amoniacului[2,10,11,15,19].

Concentrația ATP celulară (normal 1 - 10 mM) va determina practic sensul reacției, concentrații mari semnificând că nevoile de ATP ale celulei sunt îndeplinite, deci nu este nevoie de sinteză de alfa-cetoglutarat ca materie primă pentru ciclul Krebs și pentru sinteza ulterioară de ATP, fiind inhibată formarea de alfa-cetoglutarat și stimulată astfel sinteza de glutamat, iar concentrațiile mari de ADP semnifică un deficit celular de ATP (deficit energetic), ceea ce va stimula producția de alfa-cetoglutarat ce va alimenta ciclul Krebs și sinteza de ATP.

La om există 2 izoenzime GDH, GDH1 și GDH2 care diferă între ele prin nivel de activitate, stabilitate termică și reglare alosterică[10,19].

Astfel GDH1 poate fi inhibată de GTP, în timp ce GDH2 nu este afectată de GTP, dar este activată de ADP sau L-leucină (aminoacid ramificat). GDH2 este localizată în principal în testicule, în celulele Sertoli și în astrocitele din creier, fiind capabilă să funcționeze și în condițiile unui metabolism oxidativ intens cu un ciclu Krebs activ, transformând glutamatul în alfa-cetoglutarat[10].

Deși există transaminaze pentru fiecare tip de aminoacizi, mai importante din punct de vedere al activității sunt ALanin-AminoTransferaza (**ALT abrevierea mai modernă** sau ALAT abrevierea mai veche) și ASpartat-AminoTransferaza (AST sau ASAT, abreviere mai veche). Activitatea lor se corelează și cu disponibilitatea substratului, alanina și acidul aspartic fiind printre cei mai răspândiți aminoacizi prezenți în proteine. Ele catalizează reacțiile de transaminare ale alaninei, respectiv aspartatului[10,11,15,16].

ALT se prezintă sub două forme (izoenzime) - ALT1 și ALT2. În timp ce ALT1 este localizată majoritar citoplasmatic, având o exprimare intensă în ficat, mușchi scheletici și rinichi, ALT2 este localizată în mitocondrie, se exprimă majoritar în miocard, mușchi scheletici și țesut adipos. Transformarea **alaninei** în **acid piruvic** (Figura 4.3.1.3), permite utilizarea acestuia în metabolismul energetic mitocondrial, unde va putea fi utilizat de către ciclul Krebs după transformarea sa în acetil-CoA sau va putea fi transformat în acid lactic în cazul glicolizei anaerobe. Dacă se consideră produșii de reacție glutamatul și piruvatul, enzima a mai fost numită și GPT (Glutamat Piruvat Transaminază, denumire mai veche, dar care se mai regăsește în literatură sau în rezultate emise de unele spitale)[2,10,11].

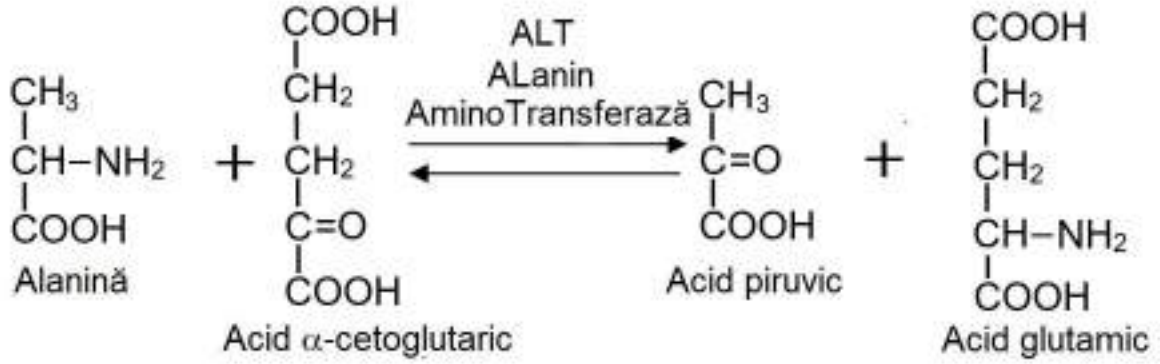


Figura 4.3.1.3. Transformarea alaninei în piruvat sub acțiunea ALT

În mușchi este favorizată reacția inversă, de obținere a **alaninei și alfa-cetoglutaratului**, pornind de la acidul piruvic și acidul glutamic. În acest caz, cetoacidul care va accepta gruparea amino va fi **acidul piruvic** (și nu alfa-cetoglutaratul).

Piruvatul este produs în urma catabolismului glucozei sau din acidul lactic rezultat în urma glicolizei anaerobe, mai ales în timpul efortului muscular când mușchiul va mobiliza glucoza din rezervele de glicogen și va intensifica catabolismul său.

Produsul acestei reacții, alfa-cetoglutaratul va intra apoi în ciclul Krebs, generând imediat GTP (ATP) și echivalenți reducători ($NADH,H^+$ și $FADH_2$) mai repede decât piruvatul, fiind un intermediar care evită reacțiile de formare ale acetil-CoA și de formare ale citratului și izocitratului.

Alanina este eliminată de celulele musculare în sânge și transportată la ficat unde, în hepatocite, ALT hepatică o va transforma în acid piruvic care poate fi utilizat pentru gluconeogeneză, cale metabolică specifică ficatului, rinichiului și intestinului. De altfel, pe lângă prezența în mușchi și ficat (unde are cea mai intensă expresie), ALT se mai exprimă și în rinichi, dar și în intestinul subțire și colon (se observă suprapunerea expresiei enzimei cu organele în care se realizează gluconeogeneza). Această legătură între metabolismul mușchiului și metabolismul hepatic prin care alanina exportată de mușchi devine substrat al gluconeogenezei hepatice constituie **ciclul alaninei** (Figura 4.3.1.4)[2,10,15,18].

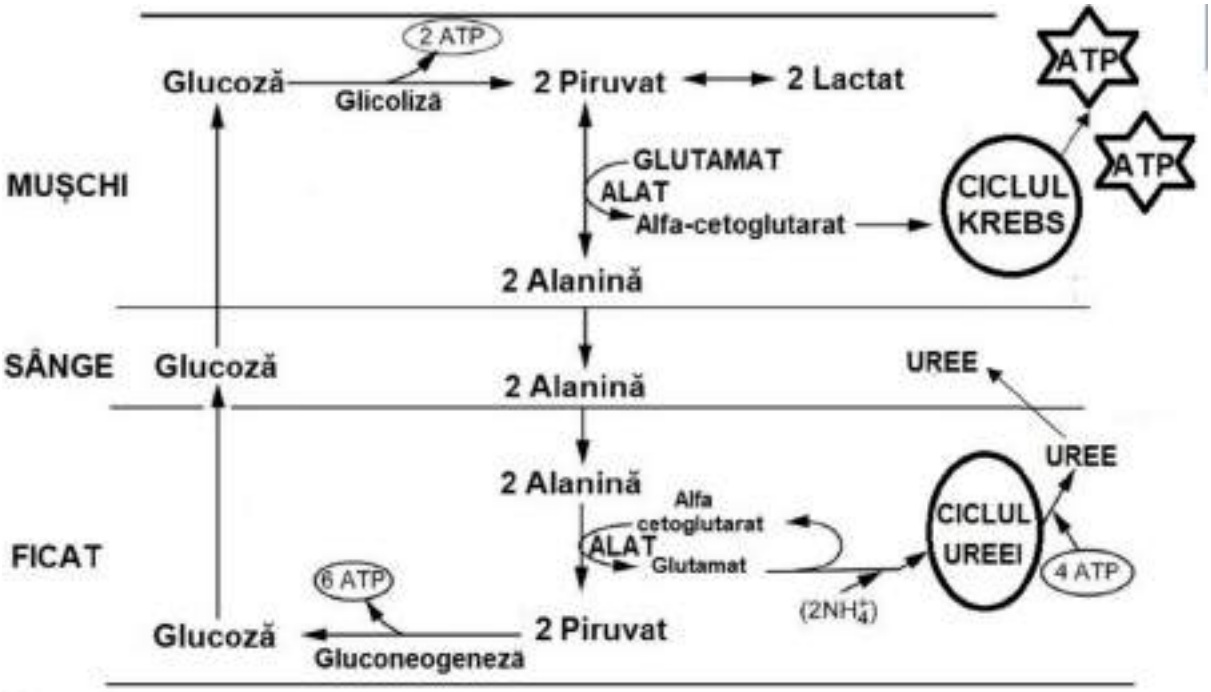


Figura 4.3.1.4. Ciclul alaninei

AST este cealaltă transaminază importantă atât din punct de vedere clinic (ca biomarker al afectării hepatice sau musculare) cât și din punct de vedere metabolic, prin transformarea aspartatului în acid oxalacetic. Gruparea amino este transferată alfa-cetoglutaratului cu producerea acidului glutamic (Figura 4.3.1.5).

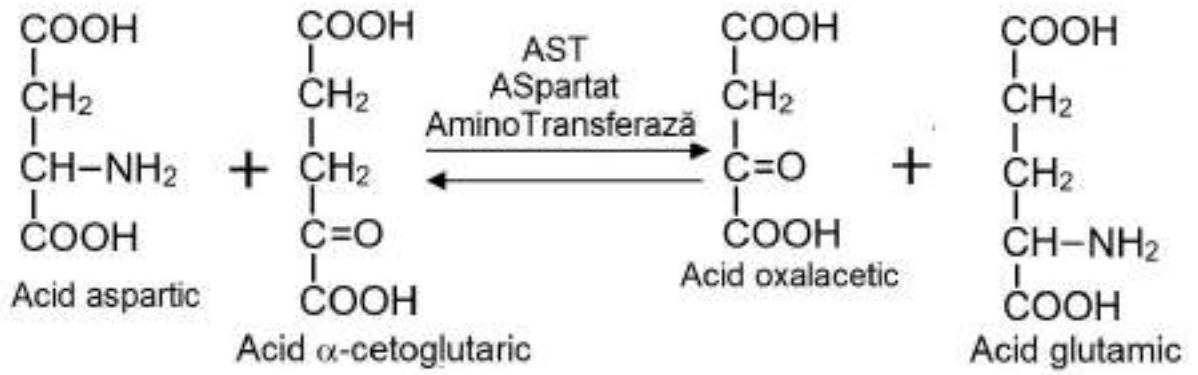


Figura 4.3.1.5. Acțiunea AST

Enzima este bine exprimată în ficat și în miocard, dar și în mușchi scheletic, creier, rinichi, eritrocite. Reacția fiind reversibilă, poate produce acid aspartic atât în mitocondrie, cât și în citoplasmă. Aspartatul citoplasmatic este utilizat în hepatocite în ciclul ureei sau realizează naveta malat-aspartat prin care NADH este transferat din citoplasmă în mitocondrie și poate fi utilizat de lanțul respirator. De asemenea are rol în transportul acidului glutamic în mitocondrie din citoplasmă la schimb cu acidul aspartic mitocondrial[2,10,11,14,15].

Alte transaminaze implicate în catabolismul aminoacizilor sunt Aminotransferaza aminoacizilor ramificați (izoleucină, leucină, valină), Glicin aminotransferaza, Glutamin Transaminaza K (kynurenin aminotransferaza I) cu rol în metabolismul glutaminei și al triptofanului, Ornitin Aminotransferaza (OAT) cu rol în producerea de prolină și acid glutamic. Există și aminotransferaze

pentru fenilalanină, tirozină, histidină, serină, dar căile majore de catabolism pentru acești aminoacizi folosesc alte transformări chimice decât transaminarea.

Dezaminarea oxidativă a aminoacizilor

O altă cale metabolică, prin care se realizează dezaminarea aminoacizilor, este dezaminarea oxidative, prin care gruparea amino este direct oxidată, se obține amoniac, alfa-cetoacizi și apă oxigenată în unele cazuri, atunci când oxidarea se produce sub acțiunea unor oxidaze flavinice.

Enzima majoritară care este responsabilă de dezaminarea oxidative a aminoacizilor este glutamat dehidrogenaza (GDH cu cofactor enzimatic NAD(P)H) care funcționează cuplat cu reacții de transaminare, produce amoniac și alfa-cetoglutarat și a fost descrisă anterior.

Căi metabolice minoritare, în care intervin oxidazele flavinice, L-aminoacid oxidaza (cofactor enzimatic FMN) și D-aminoacid oxidaza (cofactor enzimatic FAD) se desfășoară în peroxizomii din celulele hepatice, renale, neuroni și astrocite. Activitatea acestor oxidaze este limitată la peroxizomi, deoarece, ca produs de reacție, se obține apa oxigenată, H_2O_2, care, în peroxizomi poate fi neutralizată sub acțiunea **catalazei**, cu producere de apă și oxigen molecular[2,11].

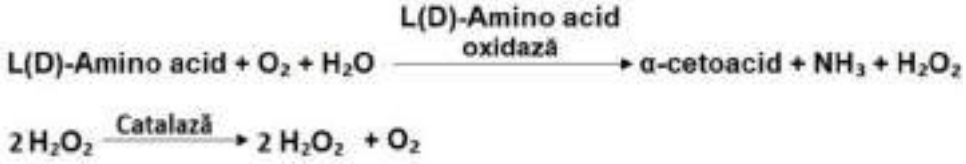


Figura 4.3.1.6. Dezaminarea oxidativă a aminoacizilor

4.3.2. Decarboxilarea aminoacizilor

Este o cale metabolică minoră prin care aminoacizii sunt decarboxilați, obținându-se amine primare, compuși cu rol funcțional important. Reacția se produce sub acțiunea unor L-aminoacid decarboxilaze (fiecare aminoacid care poate fi procesat pe această cale metabolică are decarboxilaza sa, de exemplu L-fenilalanin decarboxilază), fiind decarboxilat doar carbonul din poziţia Cα. Enzimele au ca și cofactor enzimatic piridoxal-fosfatul (vitamina B_6)[2,11,15].

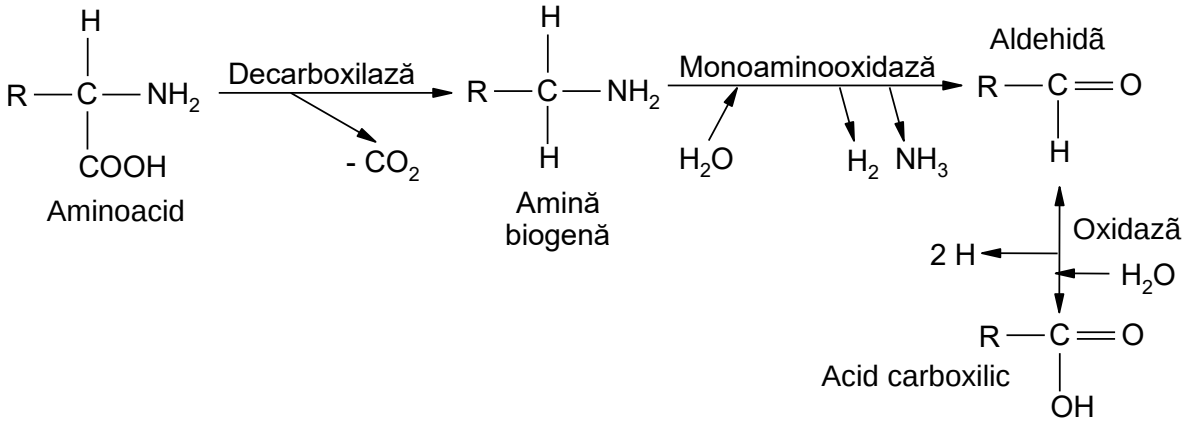


Figura 4.3.2.1. Mecanismul de decarboxilare al aminoacizilor.

La om, nu toți aminoacizii pot fi decarboxilați prin acest mecansim (de exemplu metionin decarboxilaza este prezentă doar în plante și fungi, metionina fiind catabolizată pe altă cale metabolică). Aminele biogene formate sunt degradate rapid după îndeplinirea funcției prin acțiunea

monoaminoxidazei și oxidazei (Figura 4.3.2.1), reacțiile având ca produși final acizi carboxilici (Tabel 4.3.2.1). [11]

Tabel 4.3.2.1. Principalele amine biogene produse prin decarboxilarea aminoacizilor

Aminoacid	Amine biogenă	Rol biologic
Tirozină	Tiramină	Hormon tisular
	Catecolamine: dopamină, noradrenalină, adrenalină	Hormonii adrenergici
Triptofan	Triptamină	Hormon tisular – rol în motilitatea tubului digestiv
	Serotonină	Neurotransmițător
	Melatonină	Hormon secretat de glanda epifiză
Histidină	Histamină	Hormon tisular - reglează imunitatea, secreția gastrică de HCl, neurotransmițător
Serină	Etanolamină	Componentă a fosfatidilcolaminei (cefalina)
Cisteină	Cisteamină	Componentă a CoA
	Taurină	Conjugare acizi biliari
Acid Aspartic	Beta alanină	Componentă a CoA Componentă a unor peptide - carnozină, anserină
Acid Glutamic	Acid Gamma Aminobutiric (GABA)	Neurotransmițător
Lizină	Cadaverină	
Ornitină	Putresceină	Susține replicarea, transcripția ADN-ului, translația ARNm prin stabilizarea acizilor nucleici și interacțiunea cu ribozomii. Precursor al spermidinei și sperminei
	Spermidină Spermină	Factori de transcripție, rol reglare expresie genică

Capitolul 4.4. Ciclul ureei și metabolismul amoniacului

Diana Camelia Bonțe, Liviu Athos Tămaș

Amoniacul, produs la nivel celular prin căile de catabolism ale aminoacizilor prezentate anterior, este o substanță foarte toxică pentru sistemul nervos central al organismului uman și, din acest motiv, va fi imediat fixat prin reacția cu acidul glutamic ce consumă ATP și produce glutamină, sub acțiunea glutaminsintetazei (Figura 4.4.1). [2,11]

Glutaminsintetaza se exprimă în majoritatea țesuturilor, fiind mai abundentă în rinichi (celule tubulare proximale) și glandele mamare (de 3 ori mai mult decât în mușchiul scheletic), în ficat unde se găsește în hepatocitele perivenoase, creier (astrocite), țesut adipos și intestin (enterocitele cu rol în metabolismul glutaminei). Enzima este localizată în citoplasmă (majoritar) și mitocondrii (minoritar)[2,10,14,15].

Glutaminsintetaza hepatocitară este localizată în hepatocitele perivenoase (care înconjoară o altă venă decât vena portă), în timp ce **glutaminaza** este situată în hepatocitele periportale (înconjurând vena portă). Glutamina este cel mai important transportor de azot între țesuturi, iar transformarea glutamatului în glutamină are loc intracelular, în citoplasmă.

În hepatocitele periportale, glutamina este utilizată pentru sinteza glucozei: **glutaminaza** transformă glutamina ce intră în mitocondrii în glutamat și ionul amoniu, iar glutamatul este transformat în α-cetoglutarat prin transaminare (de exemplu, sub acțiunea AST mitocondrial), și va intra în ciclul Krebs, devenind substrat pentru gluconeogeneză (sinteză de glucoză ce poate fi exportată de ficat).

Ionul amoniu intră în ciclul ureei prin reacția cu ionul bicarbonat, iar α-cetoglutaratul este convertit în malat în ciclul Krebs.

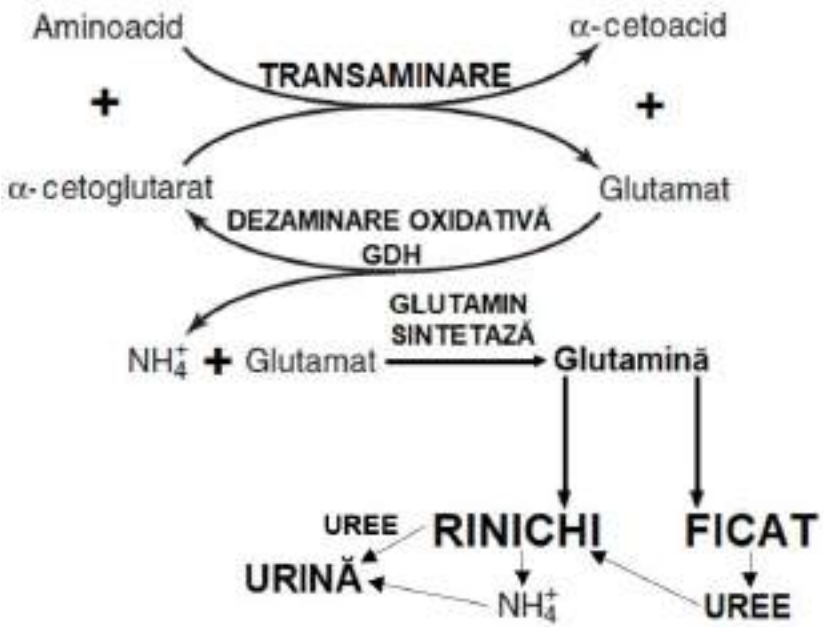


Figura 4.4.1. Sinteza glutaminei și rolul său în transportul amoniacului

Atunci când concentrațiile celulare de glucoză sunt scăzute, malatul este transportat în citoplasmă prin naveta malat/piruvat, unde este convertit în piruvat de către enzima malică citoplasmatică (ME1, malic enzyme, $NADP^+/NAD^+$ dependentă; a nu se confunda cu malat dehidrogenaza, MDH, NAD^+ dependentă ce acționează cu producerea de oxalacetat, în cadrul navetei

malat/aspartat). Există și 2 izoforme mitocondriale ME2 și ME3 localizate în matricea mitocondrială[2,10,15].

Piruvatul obținut în citoplasmă va fi utilizat ca substrat pentru sinteza de glucoză prin gluconeogeneză.

În hepatocitele perivenoase, glutamina este sintetizată din piruvat (lactat) sau din arginină (cale mai puțin importantă). Acest lucru se realizează prin conversia piruvatului (lactatului) în α-cetoglutarat (în ciclul Krebs), care este transformat în glutamat și apoi în glutamină prin acțiunea glutaminsintetazei.

Arginina este transformată în ornitină de către arginază, iar ornitina este transformată în pirolin-5-carboxilat de către **ornitin aminotransferază**, iar pirolin-5-carboxilatul este convertit în glutamat de către **1-pirolin-5-carboxilat dehidrogenază** și apoi în glutamină de către glutaminsintetază[2,10,14,15].

Ureea se produce exclusiv în ficat, calea metabolică hepatocitară fiind localizată atât în mitocondrii, cât și în citoplasmă. Ea este apoi eliminată de hepatocite în sânge, transportată la rinichi unde va fi eliminată prin urină.

Fiind o moleculă mică și solubilă, ureea poate difuza prin pereții vaselor sanguine sau alte membrane ale structurilor tubulare, și nu poate fi din această cauză un indicator fidel al afectării renale, de exemplu în insuficiența renală cronică (comparativ cu creatinina). În afară de sânge, ureea mai este prezentă în salivă, sudoare și sucul gastric[2,10,11].

Din punct de vedere structural, ureea este diamida acidului carbonic. Prin urmare, în prezența apei, ureea poate forma amoniac și acid carbonic ca și compus intermediar, care ulterior va disocia în dioxid de carbon și apă.

Această reacție spontană, din considerente energetice este extrem de lentă, practic fiind nevoie de ani de zile pentru a realiza transformarea. În schimb, organismele vii produc o enzimă numită urează (o metalo-enzimă cu nichel) ce poate transforma ureea în amoniac și dioxid de carbon în câteva secunde.

Numeroase specii bacteriene (Proteus mirabilis, Helicobacter pylori, Staphylococcus saprophyticus, Pseudomonas, Clostridium dar și bacteriile din sol), fungi (Cryptococcus neoformans, specie patogenă), unele nevertebrate (moluște - melci marini), alge și multe plante produc această enzimă ce catalizează reacția de descompunere a ureei.

Helicobater pylori, de exemplu, produce din uree, sub acțiunea ureazei, amoniac (substanță bazică) și CO_2 (se transformă în acid carbonic și apoi bicarbonat - de asemenea bazic) care pot neutraliza aciditatea gastrică și, astfel, favorizează colonizarea stomacului de către H. pylori. Ureea ajunge în stomac prin difuzie din sânge, având o concentrație mai mică decât ureea serică (aproximativ 50% din concentrația serică)[2,10,11,12].

Specia umană nu are enzima urează, aceasta fiind prezentă însă specii bacteriene cu impact în patologia umană. Infecțiile bacteriene ale tractului urinar cu Proteus mirabilis pot fi cauza unei producții crescute de amoniac datorită acțiunii ureazei bacteriene.

Proteus mirabilis se asociază în special cu infecții urinare la pacienți cu sondă urinară, dar și cu cistite sau pielonefrite. Cantitatea mare de amoniac produsă de Proteus prin acțiunea ureazei asupra ureei va alcaliniza urina și va favoriza apariția calculilor renali, în special a calculilor mari, coraliformi (sau cu aspect de coarne de cerb) formați din struvit (NH_4MgPO_4, fosfat amoniaco-magnezian).

De asemenea, mirosul neplăcut din toaletele publice este generat de amoniacul produs din uree, de acțiunea ureazei speciilor bacteriene ce trăiesc în acel mediu[10,11,12].

Amoniacul este un produs de catabolism toxic, fiind neurotoxic la concentrații foarte mici.

Sursele de amoniac în organismul uman sunt numeroase: în principal catabolismul aminoacizilor cu transformarea glutamatului în acid alfa-cetoglutaric (acid 2-oxoglutaric), dar și amoniacul rezultat din catabolismul bazelor azotate purinice și pirimidinice (din acizii nucleici) sau din metabolismul specific citoplasmatic al unor aminoacizi (catabolismul serinei sub acțiunea serin dehidratazei). De asemenea amoniacul poate proveni și din descompunerea ureei din lumenul

intestinului gros unde, sub acțiunea ureazei bacteriene (flora intestinală), se produce amoniac, care se absoarbe portal, sângele venei porte având o concentrație în amoniac superioară concentrației din sânge.

Mecanismul prin care amoniacul produce efectele sale toxice la nivelul sistemului nervos central nu este cunoscut cu exactitate, dar s-au observat efecte asupra neurotransmițătorilor cum ar fi creșterea concentrației acidului glutamic extracelular, ceea ce determină activarea unor receptori specifici (NMDA, N-metil-D-aspartat) ce produc în final activarea pompei Na/K cu consum de ATP, rezervele de ATP fiind epuizate. În urma unui deficit de ATP semnificativ, pot apărea manifestări cum sunt convulsiile în cazuri grave de hiperamoniemie,[2,10,11,12].

De asemenea, amoniacul, fiind o substanță bazică, va determina modificarea pH-ului mediului celular și extracelular. În astrocite va determina consumul de glutamat cu transformarea sa în glutamină, va crește în consecință concentrația osmolară intrastrocitară, ceea ce va determina intrarea apei în astrocite, umflarea acestora și edem cerebral. O altă problemă produsă de hiperamoniemie este și stresul oxidativ indus de amoniac care produce specii reactive de oxigen (SRO) ce epuizează rezervele de glutation, catalază, peroxidază, afectând mitocondriile și producția de ATP, exacerbând encefalopatia[10,12,14].

Transformarea amoniacului în uree, se realizează doar în hepatocite printr-un șir de reacții care formează **ciclul ureei sau ciclul Krebs–Henseleit**. Primele două reacții ale ciclului se desfășoară în mitocondrie, în matricea mitocondrială, în vecinătatea ciclului Krebs[11].

Amoniacul, produs prin catabolismul aminoacizilor în diferite țesuturi, este preluat de glutamină și transportat sub această formă de sânge la nivelul ficatului sau al rinichilor.

Ficatul şi rinichiul captează glutamina din sânge, în celulele lor existând la nivel mitocondrial glutaminaza, care catalizează hidroliza ireversibilă a glutaminei cu formare de amoniac şi acid glutamic.

La nivel renal, amoniacul astfel format în celulele tubulare renale difuzează prin membrana zonei tubulare, unde, acceptând protoni, dă naștere ionului amoniu, eliminat apoi prin urină. Eliminarea sub această formă a unei părți a amoniacului este importantă deoarece permite **menținerea rezervei alcaline** a sângelui. **Producția de ion amoniu** crește în **acidoza metabolică** și scade în alcaloza metabolică, în acidoză glutamina fiind transportată mai mult la rinichi decât la ficat[10,11].

Glutamina va intra în celulele hepatice prin transportori specifici (transportorii **sistemului N** - SNAT3, SNAT5, transportorii **sistemului ASC** - ASCT2 și transportorii **sistemului L** - LAT1/2). În celule, glutamina va fi transportată în mitocondrii prin transportori ai membranei mitocondriale (VDAC, voltage-dependent anion channels din membrana externă și probabil prin transportori ce aparțin familiei SLC25 în membrana internă). În matricea mitocondrială, sub acțiunea **glutaminazei**, va produce acid glutamic și amoniac. Acidul glutamic, la rândul său, poate fi supus dezaminării oxidative sub acțiunea GDH mitocondriale producând **alfa-cetoglutarat**, care poate intra în **ciclul Krebs**, și **amoniac**[10,12,15].

Amoniacul, indiferent de proveniență, este o substanță bazică ce poate accepta un proton (H^+) și se transformă în ionul de amoniu (NH_4^+).

Moleculele de NH_3 citoplasmatic fiind neutre și mici pot difuza prin membrana mitocondrială, ajung în matricea mitocondriei unde vor reacționa cu protonii disponibili și vor forma **ionul amoniu**. Amoniacul citoplasmatic provine din catabolismul aminoacizilor (serina, treonina și histidina), catabolismul nucleotidelor sau chiar poate difuza în citoplasmă din mitocondrii prin membrana mitocondrială[10,11,12,14,15].

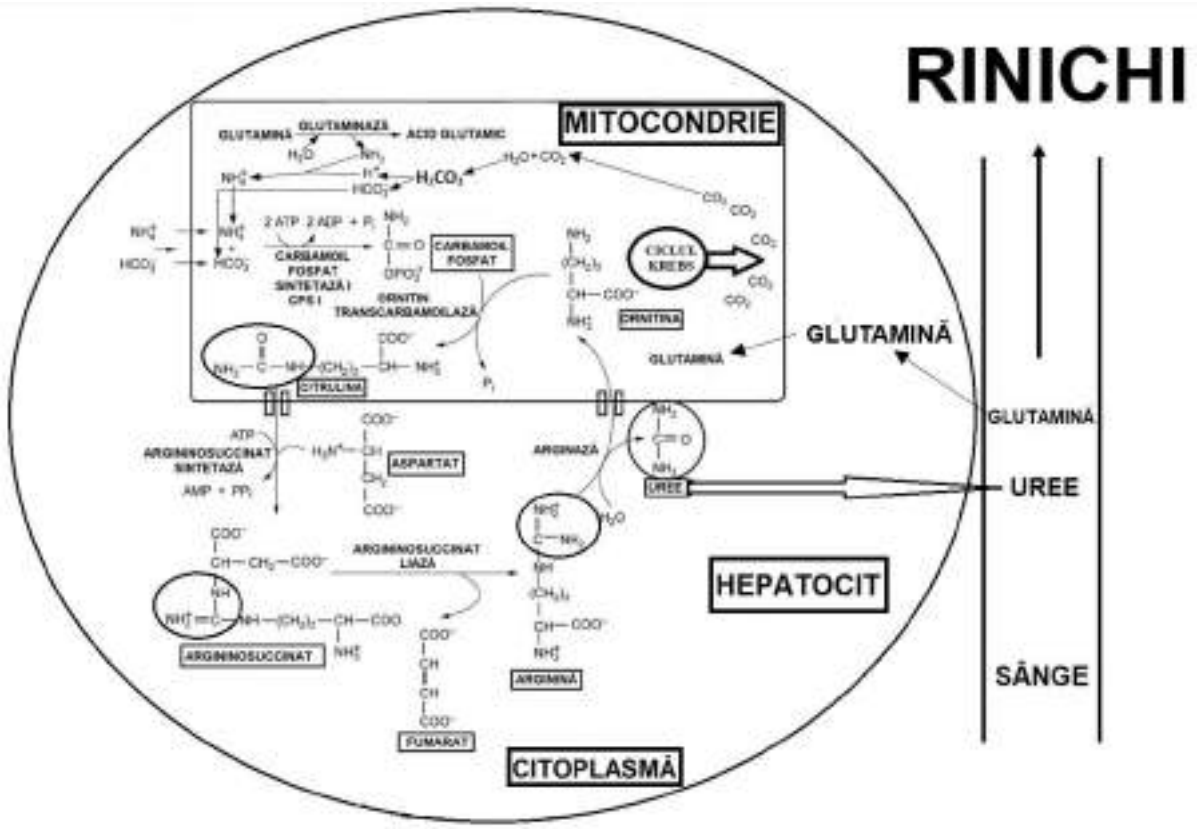


Figura 4.4.2. Ciclul ureogenetic Krebs–Henseleit

Ionul de amoniu (NH_4^+), produs în citoplasmă, va intra în mitocondrie prin transportori încă insuficient cunoscuți.

Deși pH-ul matricei mitocondriale este slab alcalin (7.8 - 8), deoarece mitocondria expulzează H^+ în spațiul intermembranar în cadrul metabolismului energetic, reacția:

$$NH_3 + H^+ \rightleftharpoons NH_4^+ \quad pKa = 9.25$$

având un pKa de aproximativ 9.25 va favoriza formarea **ionului de amoniu** care, ulterior poate fi folosit **în prima reacție a ciclului ureogenetic**, cu **ionul bicarbonat** sub acțiunea carbamoil fosfat sintetazei I (CPS I, localizată mitocondrial, diferită de CPS II, localizată citosolic cu rol în sinteza bazelor azotate pirimidinice). CPS I va realiza deprotonarea **ionului de amoniu** formând amoniac, acesta reprezentând adevăratul substrat pentru reacția cu bicarbonatul. Inițial bicarbonatul reacționează cu o moleculă de ATP formând carboxifosfatul care apoi va reacționa cu amoniacul format din ionul amoniu la nivelul subunității mari a CPS I rezultând acidul carbamic. La final cea de-a doua moleculă de ATP va fosforila acidul carbamic formând **carbamoil fosfatul**. Ionul bicarbonat poate intra în mitocondrie din citoplasmă prin transportori încă insuficient precizați, sau se poate produce în mitocondrie sub acțiunea anhidrazei carbonice mitocondriale. **Utilizarea a două molecule de ATP face ca această reacție să fie ireversibilă**[2,10,11,15]**.**

Carbamoil fosfat sintetaza I necesită N-acetilglutamatul ca activator alosteric. Acest compus de reglare este produs de o enzimă separată din glutamat și acetil-CoA, în condițiile unei disponibilități crescute a aminoacizilor, ce stimulează un catabolism al aminoacizilor mai intens cu producere de amoniac în cantități mai mari care necesită detoxifiere.

CPS I are o afinitate foarte mare pentru substratul său, **amoniacul** (Km = 250 μmol/L), și, prin urmare, poate menține în permanență concentrația de amoniac la un nivel scăzut, între 30 și 60 μmol/L.

Reacțiile propriu-zise ale ciclului ureei sunt prezentate în Figura 4.4.3. Unul dintre cei doi atomi de azot din uree provine din **amoniac (amoniu)** prin intermediul carbamoil fosfatului, iar celălalt din **aspartat**. Majoritatea azotului din aspartat este derivat din reacții de transaminare ale aminoacizilor în ficat.

Se observă de asemenea participarea în ciclul ureei a 2 aminoacizi neproteinogeni, **ornitina** și **citrulina**, cât și sinteza de **arginină**, importanța ei în reacțiile de sinteză explicând de ce arginina este un aminoacid condiționat esențial[10,11,12]. De asemenea, este interesant de observat că sinteza creatinei se desfășoară pornind de la arginină, inițial în rinichi, ca în continuare intermediarul sintetizat să fie transportat la ficat, unde se definitivează sinteza, probabil pentru a proteja arginina hepatică necesară în sinteza ureei.

Patologia ciclului ureogenetic

Funcționarea defectuoasă a ureogenezei poate avea cauze genetice sau boli care determină alterarea generală a funcției hepatice (de exemplu ciroză, insuficiență hepatică).

În toate aceste cazuri, efectul este o hiperamonemie severă, generatoare de encefalopatie. Bolile metabolice (Figura 10), datorate funcționării anormale ale enzimelor ureogenezei, sunt potențial fatale, producând comă la concentrații mari de amoniac. De asemenea, și defecte genetice structurale ale enzimei N-acetilglutamat sintetază, care produce molecula reglatoare alosterică a CPS I, N-acetilglutamatul, pot afecta funcționarea ciclului producând hiperamoniemie[2,10,11].

- defectul ornitin-carbamoil-P-transferazei ⟶ hiperamonemie + acidurie orotică
- defectul carbamoil- fosfat – sintetazei ⟶ hiperamonemie
- defectul arginino-succinat – sintetazei ⟶ hiperamonemie + citrulinemie
- defectul argininosuccinazei ⟶ hiperamonemie + argininosuccinat crescut
- defectul arginazei ⟶ hiperamonemie + hiperargininemie

Figura 4.4.3. Defecte genetice ale enzimelor ciclului ureogenetic

Un simptom caracteristic pentru intoxicația cu amoniac care afectează în primul rând Sistemul Nervos Central (SNC) este pierderea cunoștinței, consecință a reducerii cantității și epuizării ATP. Concentrația mare de amoniac consumă acidul α-cetoglutaric, fiind stimulată sinteza de glutamat, reducându-se astfel activitatea ciclului Krebs şi, implicit, producția de ATP.

Concentrația ureei în sânge depinde de producţia hepatică și de eliminarea renală. Concentrația serică normală a ureei este cuprinsă între 15 - 45 mg/dL.

Creșterea concentrației ureei serice **(uremia)** poate avea următoarele cauze[2,10,11,12]:

1. **Intensificarea catabolismului proteic**, datorat fie unui exces proteic alimentar (1 g uree corespunde catabolizării a 6,25 g proteine), fie înfometării, când are loc proteoliză musculară accentuată;
2. **Hemoragii digestive**, urmate de absorbția intestinală intensă a aminoacizilor proveniți din digestia hemoglobinei, catabolismul acestora crescând cantitatea de amoniac transformat în uree prin ureogeneză;
3. **Insuficiența renală acută sau cronică** - în acest caz și ceilalți biomarkeri renali sunt crescuți – creatinina, cistatina C sau acidul uric;
4. **Obstrucția căilor urinare** - datorată calculilor renali, sau tumorilor canceroase;
5. **Afectarea volemiei** - insuficiență cardiacă, deshidratare, șoc hipovolemic sau septic;
6. **Bolile hepatice** - hepatite acute și cronice, ciroză, insuficiență hepatică, metastaze hepatice, cancer hepatic.

Bibliografie (pentru întreaga secțiune 4):

1. Anghel A, Şeclăman E, Tămaş L, Sîrbu IO, Marcu A. Biochimie medicală pentru studenții facultăților de medicină. Materia vie – structură și compoziție. Timișoara: Editura Victor Babeș; 2016.
2. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. Harper's illustrated biochemistry. 32nd ed. New York: McGraw-Hill Education; 2023.
3. Moghadaszadeh B, Beggs AH. Selenoproteins and their impact on human health through diverse physiological pathways. Physiology (Bethesda). 2006 Oct; 21:307-15. doi:10.1152/physiol.00021.2006.
4. Shahidin S, Wang Y, Wu Y, Chen T, Wu X, Yuan W, Zhu Q, Wang X, Zi C. Selenium and selenoproteins: mechanisms, health functions, and emerging applications. Molecules. 2025;30(3):437. doi:10.3390/molecules30030437
5. Moro J, Tomé D, Schmidely P, Demersay T-C, Azzout-Marniche D. Histidine: A Systematic Review on Metabolism and Physiological Effects in Human and Different Animal Species. *Nutrients.* 2020;12(5):1414. doi:10.3390/nu12051414.
6. Holeček M. Histidine in Health and Disease: Metabolism, Physiological Importance, and Use as a Supplement. *Nutrients.* 2020;12(3):848. doi:10.3390/nu12030848.
7. Weatherly CA, Du S, Parpia C, Santos PT, Hartman AL, Armstrong DW. D-amino acids and D-amino acid-containing peptides: potential disease biomarkers and therapeutic targets? PLoS One. 2017;12(6):e0177984. doi:10.1371/journal.pone.0177984
8. Accardo F, Prandi B, Dellafiora L, Tedeschi T, Sforza S. How D-amino acids embedded in the protein sequence modify its digestibility: behaviour of digestive enzymes tested on a model peptide used as target. Food Chem. 2024;458:140175. doi:10.1016/j.foodchem.2024.140175
9. Bröer S. Intestinal amino acid transport and metabolic health. Annu Rev Nutr. 2023;43:73-99. doi:10.1146/annurev-nutr-061121-094246
10. Litwack G. Human biochemistry. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2022.
12. Anghel A, Tămaş L, Şeclăman E. Biochimie metabolică cu aplicaţii clinice. Timişoara: Editura Eurostampa; 2017.
13. Baynes JW, Dominiczak MH. Medical biochemistry. 5th ed. Edinburgh: Elsevier; 2019.
14. Anghel A, David D, Tămaş L, Şeclăman E, Marian C, Sîrbu O. Biochimie clinică pentru studenţii facultăţilor de medicină. Timişoara: Editura Victor Babeş; 2017. ISBN: 978-606-786-055-9.
15. Meisenberg G, Simmons WH. Principles of medical biochemistry. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
16. Berg JM, Tymoczko JL, Gatto GJ Jr, Stryer L. Biochemistry. 9th ed. New York: W.H. Freeman; 2019.
17. McKee T, McKee JR. Biochemistry: The Molecular Basis of Life. 7th ed. New York: Oxford University Press; 2021.
18. Lopes-Marques M, Ruivo R, Fonseca E, Teixeira AA M, Castro L F C. Unusual loss of chymosin in mammalian lineages parallels neo-natal immune transfer strategies. Mol Phylogenet Evol. 2017;116:78–86. doi:10.1016/j.ympev.2017.08.014.
19. Voet D, Voet JG, Pratt CW. Fundamentals of biochemistry: life at the molecular level. 5th ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2016.
20. Pláteník J, Ramanathan S, Černý J, Li J, Singh N, Atroshi F. The glutamate dehydrogenase pathway and its roles in cell and tissue biology in health and disease. Biology (Basel). 2017;6(1):11. doi:10.3390/biology6010011

Secțiunea 5. Echilibrul Hidro-Electrolitic

Capitolul 5.1. Fiziologia compartimentelor lichidiene

Simona Ștefan, Teodor Salmen, Ioana Bujdei -Tebeică

Apa este principalul constituent al organismului uman, reprezentând aproximativ 60% din greutatea corporală la bărbați și aproximativ 50% la femei. Această proporție scade odată cu vârsta și este mai mică în cazul persoanelor cu obezitate, datorită reducerii masei slabe (musculare) și creșterii masei de țesut adipos care conține mai puțină apă.[1]

Distribuția apei în organism

Apa totală a corpului este împărțită în două mari compartimente, delimitate de membrana celulară:

1. Compartimentul intracelular - conține aproximativ 2/3 din apa totală. Aceasta se găsește în interiorul celulelor și este esențială pentru desfășurarea proceselor metabolice;
2. Compartimentul extracelular - reprezintă 1/3 din apa totală și este împărțit în:
   - sectorul extravascular: conține între aproximativ 25% din apa totală (sau aproximativ 15% din greutatea corporală) și este format din lichidul interstițial și limfa, care înconjoară celulele și asigură schimburile nutritive;
   - sectorul vascular (volemia): cuprinde 7-8% din apa totală, echivalent cu aproximativ 5% din greutatea corporală și este reprezentat de plasma sangvină și de componentele sângelui. [1,2]

Figura 5.1. Relația compartimentelor lichidiene cu greutatea corporală totală. Procentele sunt exprimate în raport cu greutatea corporală totală [adaptat după[3]]

Apa circulă rapid și liber între compartimentele lichidiene ale organismului, adaptându-se variațiilor concentrației de solviți. Acest mecanism asigură menținerea unui echilibru osmotic, astfel încât osmolaritatea rămâne constantă în toate compartimentele.[4] Chiar dacă volumul și compoziția ionică a lichidelor corporale rămân relativ stabile, acest echilibru este dinamic și reflectă un schimb continuu de apă și electroliți prin membranele biologice care separă diferitele compartimente lichidiene. Menținerea unui volum celular normal este esențială pentru funcționarea optimă a celulei și depinde de mișcarea apei conform gradientului osmotic prin membrana celulară.

Schimburi între compartimentele extracelular și intracelular

1. *Schimburi de apă*

Membranele celulare și peretele capilar sunt foarte permeabile pentru apă, ceea ce permite acesteia să se deplaseze cu ușurință între compartimente. Totuși, membrana celulară este mult mai permeabilă la apă decât la solviți, fiind chiar impermeabilă pentru anumite substanțe dizolvate. Gradientul osmotic determinat de soluțiile care nu pot traversa membrana generează fluxul de apă între compartimentul intracelular și cel extracelular. Mișcarea apei este facilitată de canale specializate numite aquaporine, prezente în membrana celulară.

2. *Schimburi de electroliți*

Spre deosebire de apă, electroliții nu pot difuza liber prin membrana plasmatică. Transferul lor între compartimentele extracelular și intracelular necesită proteine specializate de transport, cum ar fi:

- pompa Na^+/K^+-ATPază;
- sistemul antiport Na^+/H^+.

Sodiul (Na^+) reprezintă principalul solut al lichidului extracelular (LEC), având o concentrație fiziologică normală de aproximativ 140 mmol/L.[5]

Tabel 5.1. Compoziția ionică a compartimentelor hidrice (mmol/L) [adaptat după [6]]

Substanță	Plasmă	Lichid interstițial	Lichid intracelular
Sodiu	140	145	10
Potasiu	3,7	3,8	155
Calciu ionizat	1,2	1,2	<0,01
Magneziu	0,8	0,8	15-20
Clor	102	115	3
Bicarbonat	28	30	10
Fosfat	1,1	1,0	105

Numărul de particule dizolvate în unitatea de volum poate fi exprimat fie ca osmolalitate sau osmolaritate.

Osmolalitatea se referă la *numărul de osmoli per kilogram de apă* (deci, volumul total va fi de 1 litru de apă la care se adaugă un volum relativ mic ocupat de substanţa dizolvată).

Osmolaritatea se referă la *numărul de osmoli pe litru de soluție* (astfel, volumul de apă este mai mic de 1 litru). Datorită concentrației foarte scăzute de substanţe dizolvate în lichidele organismului, diferența dintre osmolalitate și osmolaritate este neglijabilă.

Osmolaritatea reflectă presiunea osmotică generată de particule în mediul lichid și influențează direcția deplasării apei între compartimentele intracelular și extracelular. Valoarea osmolarității este direct proporțională cu numărul de particule prezente, indiferent de dimensiunea moleculară sau sarcina electrică. Prin urmare, aceasta nu exprimă masa totală a componentelor dizolvate și nici încărcătura lor electrică, ci densitatea particulelor care pot genera un efect osmotic. Această proprietate este fundamentală în menținerea echilibrului hidroelectrolitic și joacă un rol esențial în mecanismele fiziologice ale transportului apei prin membranele celulare.[7]

Osmolaritatea plasmatică poate fi aproximată prin următoarea ecuație:

Osmolaritatea serică (mOsmol/L)= 2 x Na^+ seric (mmol/L)

Această formulă simplă poate fi utilizată doar în cazul în care concentrațiile serice ale ureei și glucozei sunt în limite normale.

În cazul în care una sau ambele prezintă creșteri patologice, concentrația ambelor trebuie să fie luată în calculul osmolarității totale. Astfel, ecuația osmolarității devine:

Osmolaritatea serică totală (mOsm/L)= 2 x [Na^+ + K^+] + [Uree]/6 + [Glucoză]/18

(Na+ şi K+ sunt exprimaţi în mEq/L, iar ureea şi glucoza în mg/dL)

Valori normale: 275-295 mOsm/L;

O altă formulă de calcul:

Osmolaritatea = 1.86 (Na^++K^+) + BUN/2.8 + GLU/18

(Na+ și K+ sunt exprimați în mEq/L, iar glucoza în mg/dL. BUN este porțiunea azotată a ureei

Apa migrează dinspre compartimentele cu osmolaritate mai scăzută către cele cu osmolaritate mai ridicată. Pentru menținerea volumelor relative între lichidul intra- și extracelular și plasmă, osmolaritatea lor trebuie să aibă valori egale.[9]

Sodiul este principalul determinant al presiunii osmotice plasmatice, iar variațiile semnificative ale acesteia influențează direct volumul compartimentelor lichidiene, fiind corelate cu modificările concentrației serice de sodiu (natremie). În contrast, ureea, care se difuzează rapid între compartimente, nu contribuie semnificativ la diferențele de osmolaritate.

Tonicitatea (osmolaritatea efectivă) ține cont doar de concentrația de sodiu și glucoză, și se calculează astfel:

Osmolaritatea efectivă sau tonicitatea plasmatică = (2 × Na^+ + G / 18) ≈ 285 mOsm/kg H_2O

Legendă: Na^+ = sodiul plasmatic (mmol/l), G = glicemia (mg/dL).[9]

Presiunea osmotică nu trebuie confundată cu presiunea coloid-osmotică (Pco) sau oncotică (Po), care este generată de macromolecule ce nu pot traversa membranele semipermeabile. Aceste substanțe, în special proteinele, exercită o forță de atracție asupra apei în compartimentul în care sunt prezente. Presiunea coloid-osmotică contracarează presiunea hidrostatică, iar diferențele dintre cele două determină mișcarea lichidelor la nivel capilar, conform principiului lui Starling. Albumina este principala proteină responsabilă de presiunea oncotică în compartimentul extracelular.[10]

5.1.1. Reglarea echilibrului hidric

Reglarea echilibrului hidric este realizată prin mecanisme nervoase și endocrine, implicând baroreceptori și osmoreceptori.

Creșterea osmolarității în spațiile extracelular și intracelular, cauzată de un aport redus de apă, este detectată de osmoreceptorii hipotalamici, care induc senzația de sete. De asemenea, pierderile de lichide izo- sau hipotone determină scăderea volumului total de apă, fapt perceput de baroreceptorii localizați în atriul drept. Aceasta stimulează secreția hormonului antidiuretic (ADH) din neurohipofiză și inhibă eliberarea hormonului natriuretic atrial.

Scăderea volemiei contractă compartimentul extracelular, ceea ce reduce debitul cardiac și perfuzia renală. Hipoperfuzia renală stimulează aparatul juxtaglomerular să elibereze renină. Renina transformă angiotensinogenul hepatic în angiotensină I, care este ulterior convertită în angiotensină II prin intermediul enzimei de conversie (ECA). Angiotensina II are un efect vasoconstrictor direct și, în același timp, stimulează secreția de aldosteron din cortexul suprarenal. Aldosteronul acționează la nivelul tubilor contorți distali, crescând reabsorbția de sodiu și apă, ceea ce contribuie la conservarea volemiei.

În condiții de hiperhidratare, scăderea osmolarității plasmatice și creșterea volumului circulant determină reacții inverse: inhibarea secreției de ADH și aldosteron și stimularea eliminării excesului de apă.[11]

5.1.2. Nevoile hidrice zilnice

Apa din organism provine din surse exogene (alimente și băuturi) și endogene (rezultatul metabolismului celular).

Eliminările fiziologice de apă se produc preponderent pe cale renală (15–20 m/kg/zi), prin tegumente (aprox. 8 ml/kg/zi), respirație (7 ml/kg/zi) și prin scaun (1–2 ml/kg/zi) (Tabelul 5.1.2.1).[12] Cumulat, pierderile normale de apă la adult sunt estimate între 25 și 35 ml/kg/zi.

Tabel 5.1.2.1. Balanța tipică a apei în organism [adaptat după [10]]

Aport de apă (mL)	**Pierdere de apă (mL)**
Alimente solide – 500	Materii fecale – 100
Lichide – 1.800	Transpirație – 200
Metabolism – 300	Pierdere insensibilă dermică – 500
	Pierdere insensibilă respiratorie – 300
	Urină – 1.500
Total: 2.600	Total: 2.600

Cantitatea de lichide necesară pentru menținerea echilibrului hidric variază în funcție de vârstă și greutate corporală. La copii, necesarul este semnificativ mai mare, fiind invers proporțional cu vârsta. De exemplu, un nou-născut are nevoie de aproximativ 120–150 ml/kg/zi de apă.

Nevoile minime de aport hidric sunt redate în Tabelul 5.1.2.2.

Tabel 5.1.2.2. Necesarul lichidian zilnic minim [adaptat după[13]]

Greutate (kg)	**mL/kg/oră**	**mL/kg/zi**
< 10	4	100
11–20	2	50
> 20	1	20

Aportul hidric fiziologic se realizează predominant pe cale orală. Totuși, în anumite contexte (perioperator), hidratarea se poate face pe căi alternative, precum perfuzie intravenoasă sau administrare enterală prin sondă gastrică ori duodenojejunală.

Senzația de sete este declanșată de două categorii de stimuli:

- modificări de osmolaritate: pragul de declanșare a setei este de 300 mOsm/kg apă, superior pragului de secreție a hormonului antidiuretic (ADH), care este de 280 mOsmol/kg;
- alterații hemodinamice (în caz de modificări volemice și tensionale importante), volo- și baroreceptorii sunt sensibili la o scădere de 10–15% din sectorul extracelular.[1]

La estimarea necesarului hidric total trebuie considerat și aportul endogen, adică apa rezultată din metabolizarea macronutrienților. Astfel:

- 1 g proteine → 0,41 mL apă;
- 1 g glucide → 0,6 mL apă;
- 1 g lipide → 1,07 mL apă.

Pentru un regim alimentar normal, apa metabolică generată este de aproximativ 4–5 mL/kg/zi sau 14 mL/100 kcal consummate.[14]

5.1.3. Tulburările echilibrului hidric

Tulburările echilibrului hidric se referă la modificările de volum, de osmolaritate și de compoziție ale compartimentelor hidrice.

5.1.3.1. Modificări de volum

Modificările de volum ale compartimentelor hidrice se traduc prin variații ale dimensiunii acestora (contracție sau expandare). Rareori ele evoluează izolat, contracția sau expandarea sectorului EC având repercusiuni asupra celui IC, în funcție de evoluția osmolarității.

5.1.3.1.1. Contracția compartimentului extracelular

Contracția compartimentului extracelular rezultă din pierderi concomitente de apă și sodiu, care pot avea cauze renale sau extrarenale (conform Tabelului 5.1.3.1.1). În aceste situații, pierderea de sodiu depășește pierderea de apă, ceea ce conduce la:

- instalarea hiponatremiei hipovolemice;
- scăderea osmolarității plasmatice (hipoosmolaritate);
- pătrunderea apei în celule, cu expansiunea compartimentului intracelular (IC).

Tabel 5.1.3.1.1. Cauze ale contracției compartimentului extracelular [adaptat după [1]]

Tip de pierdere	**Cauze**
Pierderi renale	- Nefropatii cu pierdere de sare (pielonefrită cronică, rinichi polichistic); - Administrare de diuretice în doze mari; - Insuficiență corticosuprarenală acută sau cronică (boala Addison); - Insuficiență renală acută și cronică în stadiul poliuric.
Pierderi extrarenale	- Digestive: vărsături, diaree, fistule, abuz de laxative; - Cutanate: transpirații profuze (febră prelungită, exercițiu fizic intens), exsudație cutanată (arsuri întinse, dermatoză buloasă difuză), anomalie calitativă a transpirației (mucoviscidoză); - Toracocenteze și paracenteze repetate.
Pierderi în al treilea sector	- Peritonite, pancreatite acute, ocluzii intestinale și rabdomiolize traumatice.

Din punct de vedere *clinic*, pacienții prezintă senzație de sete frecventă, dar mai puțin marcată comparativ cu deshidratările intracelulare, ca urmare a hiperhidratării compartimentului intracelular. Apar semne de afectare hemodinamică, precum hipotensiune arterială severă și tahicardie compensatorie reflexă, șoc hipovolemic (când pierderile lichidiene sunt peste 30%), scăderea presiunii venoase centrale, oligurie cu urini concentrate în caz de răspuns renal adaptat la hipovolemie, pierdere ușoară în greutate cu apariția semnului pliului cutanat.

Analizele de *laborator* evidențiază hemoconcentrație (valori crescute ale hematocritului și proteinemiei), azotemie și acidoză metabolică, cauzată în principal de pierderea bicarbonatului.

5.1.3.1.2. Contracția compartimentului intracelular

Contracția compartimentului intracelular apare în situațiile în care pierderile de apă sunt semnificativ mai mari decât cele de sodiu, fie prin mecanisme renale sau extrarenale, fie din cauza unui aport inadecvat de apă, ori a unei încărcări excesive cu sodiu (vezi Tabelul 5.1.3.1.2).

Deshidratarea intracelulară (DIC) reprezintă o stare patologică caracterizată prin reducerea volumului lichidului intracelular, ca urmare a unui dezechilibru hidric negativ asociat cu hiperosmolaritate plasmatică (>300 mOsm/kg). Această hiperosmolaritate determină deplasarea apei din celule către compartimentul extracelular, afectând funcțiile celulare normale.[1,15]

Aceste dezechilibre vor determina:

- hipernatremie;
- hipertonicitate a compartimentului extracelular;
- migrarea apei din spațiul intracelular, rezultând contracția acestuia.

Clinic, simptomul dominant este setea intensă. Se pot observa uscăciunea pielii și mucoaselor, iar în unele cazuri, febră fără o cauză infecțioasă evidentă. Alte semne clinice pot fi prezente, însă nu sunt specifice. Pot predomina semnele neurologice: iritabilitate, confuzie, stupoare, crize epileptice, comă, uneori pot apărea semne de focalizare.

Tabel 5.1.3.1.2. Cauze de contracție a compartimentului intracelular [adaptat după [1]]

Categorie	**Cauze**
Pierderi de apă	- Renale: diabet insipid, diureză osmotică, insuficiență renală în stadiul poliuric, pielonefrită cronică cu pierdere de apă; - Extrarenale: digestive (vărsături, diaree, fistule, paracenteză, aspirație, gastrointestinală), cutanate (arsuri întinse), pulmonare (polipnee).
Aport exogen scăzut de apă	- Lipsa sursei de apă; - Psihopatie, comă.
Aport crescut de sodiu	- Perfuzie cu soluții hipertone de sodiu; - Exces de mineralocorticoizi; - Accidente ale dializei; - Înec în apă de mare.

5.1.3.1.3. Expandarea compartimentului extracelular

Expandarea compartimentului extracelular apare ca urmare a acumulării excesive de apă și sodiu în spațiul interstițial. Acest fenomen determină apariția unei stări de izotonie sau hipotonie, conform circumstanțelor etiologice (vezi Tabelul 5.1.3.1.3).

Valorile natremiei sunt de obicei normale, dar pot fi scăzute, indicând o hiponatremie de diluție. Din punct de vedere *paraclinic*, se remarcă semne de hemodiluție: scăderea hematocritului și a concentrației proteinelor plasmatice.

Tabel 5.1.3.1.3. Cauze de expandare a compartimentului extracelular [adaptat după [1]]

Categorie	**Cauze**
Cardiace	Insuficiență cardiacă congestivă
Renale	Sindrom nefrotic, glomerulonefrite acute, insuficiență renală acută și cronică (diminuarea cantității de sodiu filtrate) când regimul alimentar este prea bogat în sare
Hepatice	Ciroză hepatică
Carențiale	Hipoproteinemie secundară denutriției sau enteropatiilor exsudative
Diverse	Inflamații, reacții alergice, vasodilatație periferică excesivă: fistulă arterio-venoasă, boala Paget, sarcina, tratamente vasodilatatoare

Clinic, pacienții cu expandarea compartimentului extracelular prezintă edeme, care pot fi:

- periferice (membre inferioare, dors sacrat);
- viscerale (ex. hidrotorax, ascită);
- generalizate (anasarcă).

Abordarea *terapeutică* trebuie individualizată în funcție de etiologia edemului, putând include restricționarea aportului de sodiu, administrarea de diuretice, corectarea hipoproteinemiei sau tratarea bolii de bază (cardiace, hepatice, renale etc.).[10]

5.1.3.1.4. Expandarea compartimentului intracelular

Hiperhidratarea celulară este rezultatul unui aport excesiv de apă nesodată, care depășește capacitatea de excreție renală (vezi Tabelul 5.1.3.1.4). Această situație duce la hiponatremie și hipo-osmolaritate extracelulară, ceea ce determină migrarea apei către compartimentul intracelular, generând

o expansiune patologică a acestuia. Acest proces poartă denumirea de *"intoxicație cu apă"*, fiind asociat cu risc de complicații neurologice severe.[16]

Tabel 5.1.3.1.4. Cauze de expandare a compartimentului intracelular [adaptat după [1]]

Cauză
Aport excesiv de soluții hipotone sau izotone în insuficiența cardiacă sau ciroză hepatică
Regim desodat excesiv
Administrare exogenă sau secreție inadecvată de hormon antidiuretic
Reechilibrare postoperatorie incorectă
Insuficiență renală acută sau cronică în stadiul oligo-anuric

Clinic, hiperhidratarea intracelulară se manifestă prin absența senzației de sete, tegumente umede și lucioase, însoțite frecvent de semne de hipervolemie: distensia venelor jugulare, edem pulmonar acut și creștere ponderală. În formele severe pot apărea manifestări de hipertensiune intracraniană (cefalee, greață, tulburări de conștiență).

Investigațiile *paraclinice* evidențiază hemodiluție (scăderea hematocritului și a proteinelor serice).

Terapia constă, în principal, în restricționarea aportului de lichide, asociată uneori cu administrarea de diuretice sau corectarea cauzei de bază.[17]

5.1.3.2. Modificări de osmolaritate

Modificările de osmolaritate ale compartimentelor hidrice pot fi de tip: *hipoosmolar* sau *hiperosmolar* și sunt definite, în principal, de modificările natremiei.

Sodiul (Na^+) este principalul determinant al volumelor relative ale sectoarelor IC și EC. El este principalul ion al spațiului EC, concentrația sa fiind determinantă pentru osmolaritatea mediului, iar cantitatea sa globală (capitalul de sodiu), pentru mărimea spațiului EC.

La adult, capitalul sodic este de aproximativ 92 g (ceea ce corespunde la aproximativ la 4000 mmol).[2] Din această cantitate, 0,5 mol (11,5 g) se găseşte în lichidul intracelular la o concentraţie de activitate de 2 mmol/l (46 mg/l) iar o cantitate de 1,5 mol (34,5 g) se găseşte sechestrată în oase. Aproximativ 2 mol (46 g) se găseşte în lichidul extracelular la o concentraţie de aproximativ 135-145 mmol/L (3,1-3,3 g/L).

Ingestia normală este sub formă de sare (NaCl) și este de 5–15 g/zi (1 g NaCl are 0,4 g Na^+), cu un conținut de sodiu de 85–225 mmol (1 g NaCl = 17 mmol de Na^+ și 17 mmol de Cl^-).

Aceeași cantitate este eliminată prin urină, scaun și transpirație. Rinichiul este principalul regulator al eliminării de apă și sodiu. Cantitățile de sodiu din urină sunt variabile (20–250 mmol/l). Transpirația conține 25–30 mmol/L, iar scaunul în jur de 60–80 mmol/L.[1]

Modificările natremiei induc modificări de osmolaritate, însă interpretarea corectă a lor presupune aprecierea volumului extracelular (VEC), care poate fi normal, scăzut sau crescut.

Modificările osmolarității, după cum am menționat anterior, în compartimentele hidrice ale organismului se clasifică în tipuri *hipoosmolare* și *hiperosmolare*, fiind strict corelate cu variațiile concentrației serice de Na^+. Acesta reprezintă principalul determinant al distribuției apei între spațiile intracelular (IC) și extracelular (EC), datorită influenței sale asupra osmolarității plasmatice.[1]

Sodiul este predominant localizat în compartimentul extracelular, unde determină nu doar concentrația osmotică, ci și volumul efectiv al spațiului EC.[2]

Rinichiul reprezintă organul principal responsabil de homeostazia sodiului și a volumului hidric, reglând fin eliminarea acestora prin procese hormonale (aldosteron, ADH).[17]

Pentru o interpretare corectă a natremiei, aceasta trebuie evaluată în contextul volumului extracelular (VEC), care poate fi:

- normovolemic;

- hipovolemic;
- hipervolemic, aceste variații influențând semnificația clinică și alegerea conduitei terapeutice.

Tabel 5.1.3.2. Modificări ale VEC, sodiului total și apei totale în hipernatremie și hiponatremie [adaptat după [17]]

Stare	Volum extracelular (VEC)	Sodiu total	Apă totală
Hipernatremie	Scăzut	↓	↓↓
	Normal	→	↓
	Crescut	↑↑	↑
Hiponatremie	Scăzut	↓↓	↓
	Normal	→	↑
	Crescut	↑	↑↑

Aprecierea *clinică* a volumului extracelular (VEC) se poate realiza prin monitorizarea greutății corporale și prin identificarea edemelor, în absența hipoproteinemiei. Prezența edemelor poate indica expansiunea compartimentului extracelular, iar lipsa acestora, într-un context clinic specific, poate sugera un VEC scăzut.

De asemenea, *testele de laborator* (hematocrit, uree și creatinină plasmatică și urinară, ionogramă urinară, modificările pH-ului) pot orienta clinicianul în aprecierea VEC.

Evaluarea invazivă a presiunilor intravasculare (ex. presiunea venoasă centrală) poate oferi informații indirecte despre volumul intravascular (IV), care, în absența hipoproteinemiei, se corelează cu volumul extracelular total.[2]

Testul de ridicare pasivă a membrelor inferioare *("passive leg raise"*) este considerat un indicator funcțional al hipovolemiei, sugerând o scădere a VEC în cazul unui răspuns pozitiv.[18]

De asemenea unele investigații de laborator pot fi orientative pentru aprecierea VEC:[1]

- hematocrit crescut;
- uree și creatinină serică și urinară;
- ionograma urinară (ex. Na^+ urinar);
- modificări ale pH-ului (acidoză metabolică sau alcaloză) pot indica pierderi sau retenții hidrosaline.

Interpretarea acestor date trebuie făcută în context clinic complet, corelându-se cu semnele fizice și cu evoluția pacientului.

Bibliografie:

1. Covic A et al. Nefrologie. Principii teoretice și practice. Iași: Editura Demiurg Plus; 2011. p. 194–196. ISBN: 978-606-92627-1-1
2. Eaton D, Pooler J. Vander's Renal Physiology. 8TH EDITION 2013, McGraw nHill Education Lange, ISBN 9780071797481, 78-79
3. Lote, C. J. Principles of Renal Physiology. 5th ed. New York: Springer; 2012. Capitolul „The Body Fluids", pag. 1–19
4. Guyton AC, Hall JE. Tratatul de fiziologie a omului. 14a ed. București: Editura Medicală; 2021. p. 294
5. Disorders of Sodium and Water. Balance Theresa R. Harring, MD*, Nathan S. Deal, MD, Dick C. Kuo, MD, Emerg Med Clin N Am 32 (2014) 379–401 http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2014.01.001
6. Worthley L.I.G. 'Clinical Physiology.' 2nd ed. McGraw-Hill; 2000
7. Boron, W.F., & Boulpaep, E.L. (2020). Medical Physiology (3rd ed.). Philadelphia, PA: Elsevier. Chapter 5: Transport of Solutes and Water,123–130

8. Najem O, Shah MM, Zubair M, et al. Serum Osmolality. [Updated 2024 Feb 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567764
9. DuBose TD Jr, Hamm L, eds. Acid base and electrolyte disorders: a companion to Brenner & Rector's The Kidney. Philadelphia: Saunders; 2002,ISBN 0721689566, 245-246
10. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 12th ed. Philadelphia: Saunders; 2011. p. 189–192, p. 311–314, ISBN-13: 978-1416045748
11. Ellender TJ, Haji-Michael P, Brettell R. Fluid and electrolyte balance in the critically ill patient. In: Oh's Intensive Care Manual, 6th ed. Oxford: Oxford University Press; 2019. p. 112–123
12. Vincent JL, Abraham E, eds. Textbook of Critical Care. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 1055–1062. ISBN: 9780323376388
13. Pinsky MR, Brochard L, Mancebo J. Fluid management. In: Vincent JL, Abraham E, eds. Textbook of Critical Care. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 1055–1062. ISBN: 9780323376388
14. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate. Washington (DC): National Academies Press; 2005. p. 88, 145. ISBN: 978-0-309-08587-6
15. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. J Am Soc Nephrol. 2017 May;28(5):1340-1349. doi: 10.1681/ASN.2016101139. Epub 2017 Feb 7. PMID: 28174217; PMCID: PMC5407738
16. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. N Engl J Med. 2000 May 25;342(21):1581–9. doi:10.1056/NEJM200005253422107
17. Sterns RH. Disorders of plasma sodium — causes, consequences, and correction. N Engl J Med. 2015 May 21;372(21):1955–65. doi:10.1056/NEJMra1404489
18. Boulain T, Achard JM, Teboul Jl, te al. Chest 2002;121:1245-1252

Capitolul 5.2. Hiponatremia: etiologie, diagnostic, tratament

Simona Ștefan, Teodor Salmen, Roxana Stoica

Hiponatremia este una dintre cele mai frecvente tulburări electrolitice identificate în cadrul analizelor biochimice efectuate de rutină în practica clinică.[1] Aceasta reflectă o perturbare a echilibrului hidroelectrolitic, caracterizată printr-un exces de apă totală în raport cu conținutul total de sodiu al organismului.

Conform studiilor epidemiologice, incidența hiponatremiei la pacienții internați variază între 15–22%, cu o prevalență crescută în rândul vârstnicilor și al pacienților aflați în perioada postoperatorie.[2]

Din punct de vedere clinic, hiponatremia este definită printr-o concentrație serică de sodiu sub 135 mmol/l.[3]

Există diferite *grade de severitate ale hiponatremiei* în funcție de valoarea serica a sodiului:

- ușoară: 130 – 135 mEq/L;
- moderată: 125 – 129 mEq/L;
- severă: <125 mEq/L.

De asemenea hiponatremia se poate clasifica după *debutul* acesteia în:

- acută: durata documentată <48 ore;
- cronică: durata ≥48 ore sau necunoscută (considerată cronică în absența altor date).[4]

Este esențială diferențierea hiponatremiei adevărate de pseudohiponatremie, o condiție determinată de creșterea fracțiunii non-apoase a plasmei, secundară hiperlipidemiei sau hiperproteinemiei, fără o scădere reală a osmolarității efective.[5]

Formula de corecție a sodiului pentru hiperglicemie estimează concentrația serică reală a unui persoane, ținând cont de transferul apei din spațiul intracelular în cel extracelular, transfer cauzat de nivelurile ridicate de glucoză.

Cea mai comună metodă: se adaugă 1,6 mEq/L (sau 1,6 mmol/L) la concentrația serică măsurată pentru fiecare 100 mg/dL (sau 5,6 mmol/L) în care nivelul de glucoză este peste 100 mg/dL. După alți autori, se menționează adăugarea a 2,4 mEq/L la fiecare 100 mg/dL de glucoză peste valoarea de 100 mg/dL.

Formula este: *Sodiu corectat = Sodiu măsurat + [(Glucoză - 100) x 0,016]* sau, după alți autori, *Sodiu corectat = Sodiu măsurat + [(Glucoză - 100) x 0,024]*

5.2.1. Etiologie

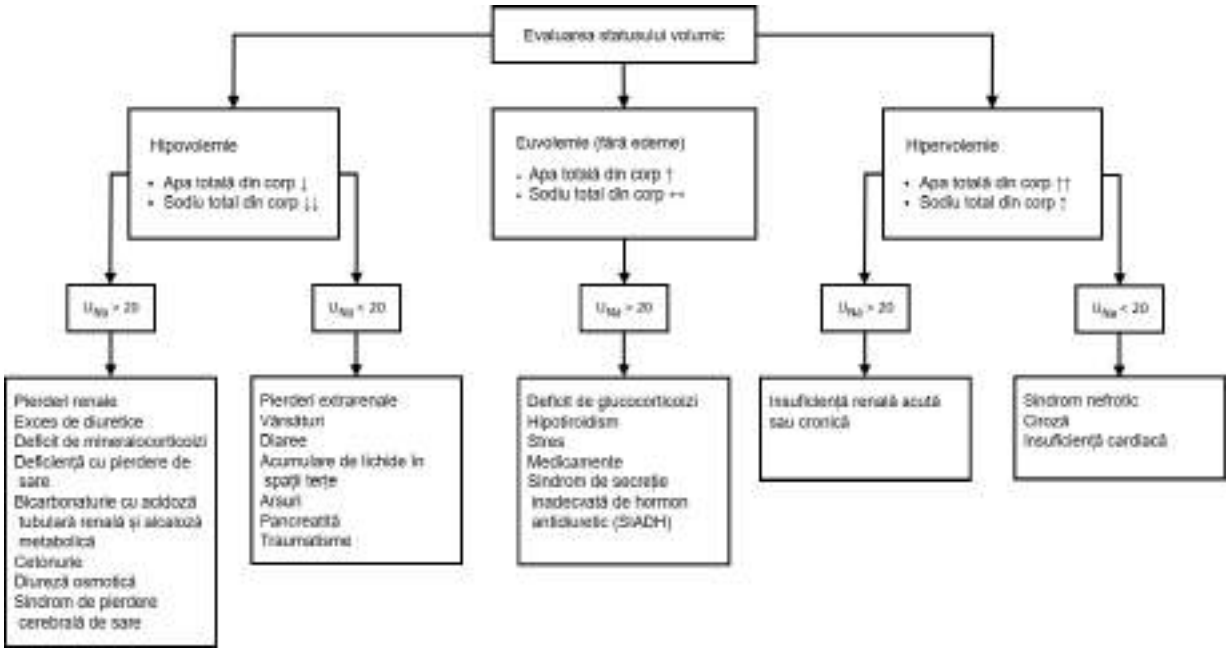
Hiponatremia apare atunci când balanța dintre apă și sodiu este alterată, cel mai adesea din cauza unui exces relativ de apă.

Hiponatremia rezultă dintr-un dezechilibru al homeostaziei apei și sodiului, mediat prin următoarele mecanisme fiziopatologice principale:

- secreția persistentă de hormon antidiuretic (ADH): menține permeabilitatea crescută a tubului colector la apă, favorizând reabsorbția apei și diluția plasmatică, chiar în absența unui stimul osmotic adecvat;
- ingestia continuă sau excesivă de apă: consumul de lichide în cantități ce depășesc capacitatea de diluție renală a urinei fapt ce contribuie la scăderea natremiei;
- formarea de urină hipertonică (U/P osmol > 1, respectiv > 2 în SIADH) sau izotonică (U/P = 1): acest profil urinar indică o alterare a capacității de diluție a rinichiului, respectiv incapacitatea de generare a unui clearance eficient pentru apa liberă, favorizând retenția apei.

Aceste mecanisme pot acționa izolat sau sinergic și sunt esențiale pentru clasificarea și managementul hiponatremiei.[3]

Etiologia se clasifică în funcție de statusul volemic al pacientului (Figura 5.2.1.).



Legendă: U_{Na} - sodiu urinar în mmol/L. Valori normale ale U_{Na}= 40-220 mmol/zi.

Figura 5.2.1. Abordarea diagnostică pentru pacientul cu hiponatremie hipotonă [adaptat după[5]]

Principalele cauze asociate apariției hiponatremiei acute sunt prezentate într-o manieră sistematică în tabelul 5.2.1., o sinteză utilă pentru înțelegerea contextelor clinice în care acest dezechilibru electrolitic poate surveni.

Tabel 5.2.1. Cauzele hiponatremiei acute [adaptat după[5]]

Iatrogene: • Postoperator: mai ales la femei în premenopauză; • Lichide hipotonice în exces; • Irigație cu glicină: rezecție transuretrală a prostatei (TURP), chirurgie uterină; • Pregătire pentru colonoscopie; • Inițiere recentă a tiazidelor; • Polidipsie; • Ingestie de MDMA; • Indusă de exerciții fizice; • Multifactorială, de exemplu: tiazide și polidipsie.

Abrevieri: MDMA, 3,4-metilendioximetanfetamină (ecstasy); TURP, rezecție transuretrală a prostatei

Clasele și exemplele de medicamente asociate cu apariția hiponatremiei, considerate factori iatrogeni importanți în declanșarea acestui dezechilibru electrolitic, sunt prezentate în tabelul 5.2.2., pentru a facilita identificarea lor în practica medicală curentă.

Tabel 5.2.2. Medicamente asociate cu hiponatremia [adaptat după[6]]

Analogi ai hormonului antidiuretic	**Medicamente care potențează acțiunea renală a hormonului antidiuretic**
• Deamino-D-arginină vasopresină • Oxitocină	• Clorpropamidă

Medicamente care stimulează eliberarea hormonului antidiuretic • Clorpropamidă • Clofibrat • Carbamazepină-oxcarbazepină • Vincristină • Nicotină • Narcotice • Antipsihotice / antidepresive • Ifosfamidă	• Ciclofosfamidă • Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene • Acetaminofen **Medicamente care cauzează hiponatremie prin mecanism necunoscut** • Haloperidol • Flufenazină • Amitriptilină • Thioridazină • Fluoxetină • Sertralină • Ecstasy

5.2.2. Diagnostic

Diagnosticul hiponatremiei se bazează pe combinarea datelor din anamneză, examenul fizic, teste adecvate de laborator și, la anumiți pacienți, răspunsul la expansiunea volemică cu soluție izotonă.[3]

Diagnosticarea hiponatremiei implică o abordare sistematică care urmărește determinarea etiologiei și a riscului clinic prin:

- confirmarea hiponatremiei (sodiul seric <135 mmol/L);
- evaluarea osmolarității plasmatice (hipotonă (<275 mOsm/kg) - adevărata hiponatremie, izotonă sau hipertonă - indică pseudohiponatremie (hiperlipidemie, hiperglicemie);
- evaluarea osmolarității urinare (>100 mOsm/kg sugerează retenție de apă mediată de ADH);
- determinarea sodiului urinar (30 mmol/L - pierderi renale sau SIADH, respectiv <30 mmol/L - pierderi extrarenale, aport redus de sodiu);
- determinarea statusului volemic (examen clinic: TA, frecvență cardiacă, hipotensiune ortostatică, turgor cutanat, edeme, greutate, pliu cutanat, mucoase uscate, distensia venelor jugulare, raluri pulmonare, lichid pleural, ascită, zgomot de galop, edeme) (Figura 5.2.2).

Se pot adăuga *analize suplimentare* TSH și cortizol plasmatic (pentru excluderea hipotiroidismului și insuficienței suprarenaliene), uree, creatinină, glicemie, eventual evaluare imagistică cerebrală (în cazuri simptomatice severe).[7]

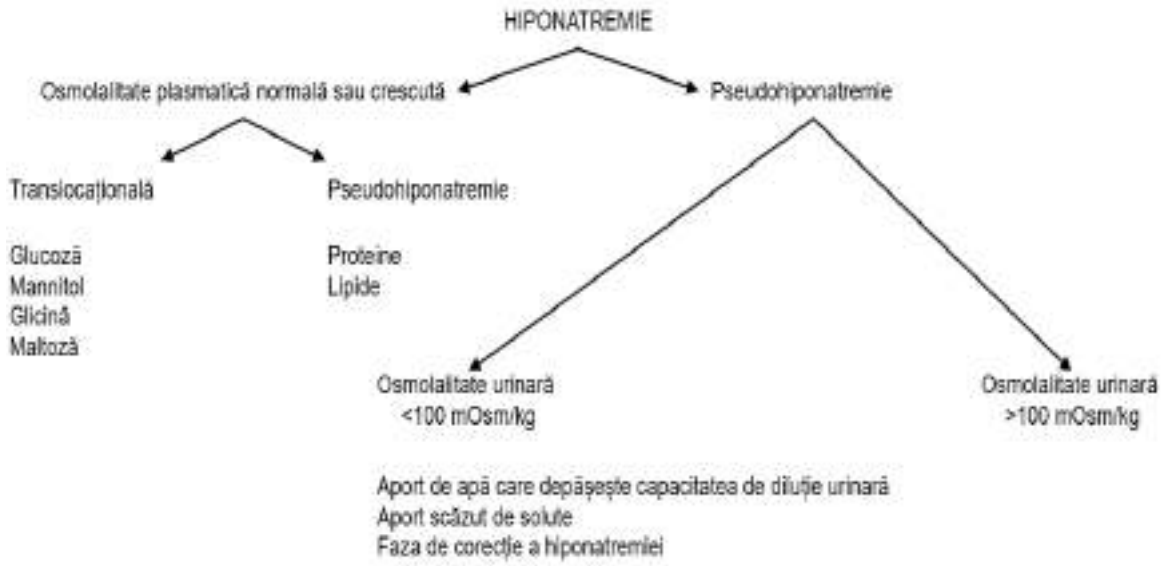


Figura 5.2.2. Abordarea diagnostică pentru pacientul cu hiponatremie [adaptat după[6]]

5.2.3. Tratament

Tratamentul hiponatremiei se adaptează în funcție de severitate, simptomatologie și de etiologie.

Abordarea terapeutică diferă în funcție de etiologia hiponatremiei:

- Pseudohiponatremia: pacienții sunt frecvent euvolemici; în caz de hiperglicemie se aplică formula de corecție a natremiei;
- Hiponatremia hipovolemică: repleție cu sol. NaCl 0,9%, ocazional tablete de sare, corectarea cauzei (monitorizare: diureză >100 mL/oră indică risc de corecție excesivă);
- Hiponatremia euvolemică: restricție de lichide (cu 500 mL sub diureza zilnică), corectarea cauzei, fără restricție de sare/proteine;
- Hiponatremia hipervolemică: restricție de sodiu și lichide, corectarea cauzei, diuretice (restricția lichidelor la 1 L/zi a îmbunătățit calitatea vieții).[7,8]

În ceea ce privește principiile generale ale tratamentului menționăm *corecția lentă și controlată*: creșterea Na^+ cu *maxim 10 mmol/L în primele 24h*, iar ulterior *cu 8 mmol/L/zi* pentru a evita sindromul de demielinizare osmotică (inclusiv mieloliza centrală pontină), precum și identificarea și tratarea cauzei primare.[7,9] Pentru pacienții cu *risc crescut de demielinizare osmotică* (Na ≤105 mmol/L, consum cronic de alcool, hipokaliemie, malnutriție sau boală hepatică avansată), se recomandă ca și creșterea Na^+ să nu se depășească *8 mmol/L în 24 de ore* și corectarea să fie în intervalul *4–6 mmol/L*.[7]

Se recomandă administrarea rapidă de bolusuri cu soluție salină hipertonică (sol. NaCl 3%) pentru a crește natremia cu 5 mmol/L (4–6 mmol/L) în câteva ore.[7,9] Creșterea rapidă a natremiei reduce presiunea intracraniană și poate preveni hernierea cerebrală.[10] Datele actuale indică că hiponatremia severă corectată excesiv poate duce la demielinizare.[11]

Sunt publicate studii care au arătat că administrarea în bolus a soluției salină hipertonică atinge creșterea dorită a sodiului seric mai rapid decât o perfuzie continuă de soluție salină 3%.[12] După tratamentul cu soluție salină izotonică sau hipertonică administrată în bolus sau în perfuzie continuă, sodiul seric crește adesea cu mai mult decât se intenționează.[13]

Conduita tratamentului hiponatremiei severe se regăsește în Figura 5.2.3.

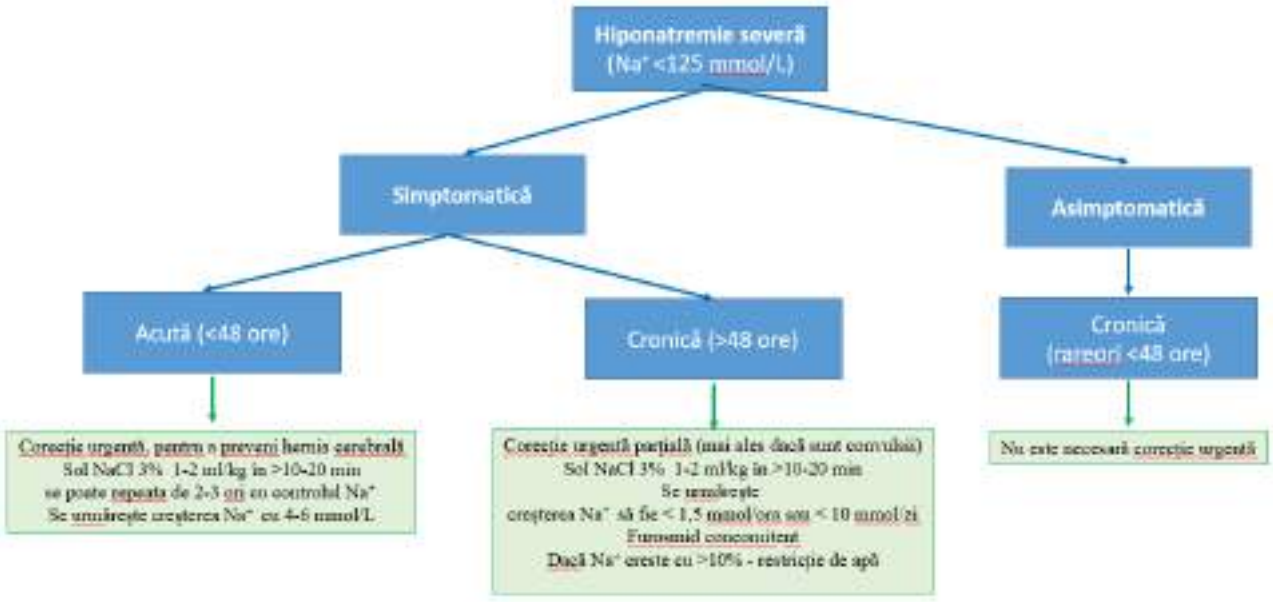


Figura 5.2.3. Tratamentul hiponatremiei euvolemice severe [adaptat după[6]]

Vaptanii (conivaptan și tolvaptan - disponibil în România) reprezintă antagoniști ai receptorilor vasopresinei, autorizați pentru tratamentul pacienților spitalizați cu hiponatremie severă de tip hipervolemic sau euvolemic (Tabel 5.2.3).[8] Deși mai multe studii clinice, inclusiv SALT și SALTWATER, au evidențiat capacitatea lor de a crește concentrațiile serice de sodiu la pacienții cu SIADH, ciroză hepatică și insuficiență cardiacă,[14,15] utilizarea lor clinică rămâne controversată, datorită riscului de alterare a funcției hepatice, în special pentru tolvaptan, cât și lipsei demonstrației unui efect semnificativ asupra reducerii mortalității globale.[16]

Tabel 5.2.3. Vaptani [adaptat după [8]]

Medicament	**Indicații**	**Dozaj**	**Reacții adverse**
Conivaptan	Utilizare pe termen scurt la pacienții spitalizați cu hiponatremie hipervolemică sau euvolemică, asociată cu IC sau SIADH cu sodiu <125 mmo/L.	20 mg iv (soluție dextroză 5% 100 mL) perfuzate în 30 de minute ca doză de încărcare, urmată de perfuzie continuă de 20 mg/zi timp de 2–4 zile; poate fi crescută la 40 mg/zi; nu se depășesc 4 zile.	Reacții adverse (mai frecvente): febră, hipokaliemie, leziuni la locul de perfuzie, hipotensiune ortostatică.
Tolvaptan	Aprobat pentru utilizare până la 30 de zile pentru hiponatremie hipervolemică sau euvolemică, asociată cu IC sau SIADH, cu sodiu <125 mEq/L.	15 mg oral o dată pe zi; poate fi crescut la 30 mg după 24 de ore, apoi titrat în funcție de concentrația dorită a sodiului (maxim 60 mg/zi).	Reacții adverse (mai frecvente): greață, polakiurie, poliurie, sete, xerostomie.

Legenda: IC - insuficiență cardiacă, SIADH - sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic

Principalele direcții de tratament vor fi abordate în cele ce urmează (Tabel 2.5.4.).

Hiponatremia hipotonică reprezintă majoritatea cazurilor clinice de hiponatremie.

Primul pas în aceste cazuri este de a determina dacă este necesară terapia de urgență pe baza următorilor trei factori care ghidează tratamentul:

- gradul și severitatea simptomelor clinice;
- durata și magnitudinea hiponatremiei;
- statusul volemic al pacientului

Recomandările pentru tratamentul hiponatremiei se bazează pe înțelegerea adaptării sistemului nervos central (SNC) la modificarea osmolalității serice. În contextul unei scăderi acute a osmolalității serice, edemul celulelor neuronale apare din cauza deplasării apei din spațiul extracelular în spațiul intracelular (de exemplu, forțele Starling). Prin urmare, corectarea hiponatremiei ar trebui să ia în considerare capacitatea limitată a acestui mecanism de adaptare, de a răspunde la modificarea acută a osmolarității serice, deoarece gradul de edem cerebral și simptomele neurologice consecutive depind atât de rata și durata hipotonicității, cât și de magnitudinea acesteia.

Deși nu sunt complet uniforme recomandările ghidurilor au un obiectiv comun de tratament *acut al pacienților cu simptomatologie moderată și severă*, cu scopul de a crește concentrația serică de Na^+ cu aproximativ *4-6 mmol/L în primele ore*, pentru a preveni hernierea cerebrală și leziunile neurologice cauzate de ischemia cerebrală.

Tratamentul *hiponatremiei cronice* se concentrează pe evitarea supracorecției, pentru a reduce riscul de *sindrom de demielinizare osmotică* (SDO). Riscul mai mare de SDO la unii pacienți ar limita rata zilnică de corecție.

Factorii de risc pentru sindromul SDO sunt următorii:

- concentrația serică de Na^+ ≤105 mmol/L;
- hipokaliemie semnificativă;
- consum de alcool;
- malnutriție;
- boală hepatică avansată;
- concentrație serică inițială mai mică de sodiu;
- corectarea prea rapidă a hiponatremiei (> 6-8 mmol/L la 24 de ore sau > 18 mmol/L în 48 de ore).

În cazul tratamentului **pacienților cu hiponatremie severă simptomatică** (de exemplu, convulsii, deficite neurologice severe), trebuie utilizată *soluție salină hipertonică (3%)*. Nu există loc în tratamentul inițial pentru restricția de apă liberă sau alte opțiuni de tratament.

Merită reținut faptul că soluția NaCl 0,9% poate exacerba hiponatremia la pacienții cu sindromul de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH), care pot excreta sodiul și reține apa.

Un litru de soluție NaCl 0,9% conține 154 mEq de clorură de sodiu (NaCl), iar soluția NaCl 3% are 513 mEq de NaCl.

Deci: 100 ml sol. NaCl 0,9% are 15,4 mmol Na^+
100 ml sol. Na Cl 3% are 51,3 mmol Na^+
10 ml sol. NaCl 5,85% are 10 mmol Na^+

În timpul terapiei, este esențială monitorizarea atentă a electroliților serici (*la fiecare 2-4 ore*) pentru a evita supracorecția.

Următoarea ecuație ajută la estimarea unei modificări așteptate a Na^+ în funcție de caracteristicile infuzatului utilizat:

Modificarea Na seric = [(infuzat Na + infuzat K) - Na seric] / [Apă totală corporală +1]

Un *pacient sever simptomatic cu hiponatremie acută* este în pericol din cauza *edemului cerebral*.

În schimb, un *pacient simptomatic cu hiponatremie cronică* este mai expus unui risc din cauza corectării rapide a hiponatremiei. Corecția prea rapidă a sodiului seric poate precipita complicații neurologice severe, cum ar fi *SDO*, care pate produce tetrapareză spastică, disfuncție de înghițire, paralizie pseudobulbară și mutism.

Un *pacient simptomatic cu durată necunoscută a hiponatremiei* este cel mai dificil, justificând o corecție promptă, dar controlată și limitată, a hiponatremiei până la dispariția simptomelor. Cu toate acestea, teama de SDO nu ar trebui să descurajeze tratamentul prompt și

definitiv al pacientului simptomatic.

La **pacienții cu hiponatremie acută simptomatică** (durată < 48 h, cum ar fi după intervenția chirurgicală), obiectivul tratamentului este de a crește nivelul de sodiu seric cu aproximativ 4-6 mEq/L în primele ore pentru a preveni hernia cerebrală sau până când simptomele neurologice dispar. În schimb, în hiponatremia cronică simptomatică, rata de corecție nu trebuie să depășească creșterea Na^+ *cu 4-6 sau 4-8 mEq/L/zi*, în funcție de riscul de SDO.

Ghidurile recomandă ca și creșterea Na^+ *să nu fie mai mult de 18 mEq/L* în primele 48 de ore. Concentrația de sodiu trebuie corectată la *un interval de siguranță* (de obicei, *la cel mult 120 mEq/L*), mai degrabă decât la o valoare normală. Așa cum s-a menționat anterior, diureza spontană secundară supresiei ADH cu repletție a volumului intravascular ar putea duce la o supracorecție neintenționată.

Corectarea prea rapidă a hiponatremiei cronice ar putea duce la SDO. Deși extrem de rară la pacienții cu Na^+ > 120 mEq/L, incidența poate ajunge până la 50% la pacienții cu Na < 105 mEq/L. Magnitudinea creșterii zilnice a sodiului plasmatic, mai degrabă decât rata de corecție orară, este

esențială pentru dezvoltarea demielinizării. Se recomandă ca rata creșterii zilnice a Na^+ *să nu fie mai mare de 8 mmol/L.*

Pentru pacienții cu SIADH, ghidurile Statelor Unite recomandă restricția de lichide (cu un obiectiv de 500 ml/zi sub volumul de urină pe 24 de ore) ca terapie generală de primă linie, dar tratamentul farmacologic trebuie luat în considerare cu tărie dacă parametrii urinari ai pacientului indică o excreție renală scăzută de apă fără electroliți sau dacă concentrația serică de sodiu nu se corectează după 24-48 de ore de restricție de lichide.

Opțiunile farmacologice includ demeclociclină (utilizare off-label), uree și antagoniști ai receptorilor de vasopresină (vaptani). Vaptanii nu trebuie utilizați în hiponatremia hipovolemică sau în asociere cu alte tratamente pentru hiponatremie. Dacă se utilizează vaptani, mențineți aportul de lichide ad libitum în primele 24-48 de ore de tratament.

În mod similar, ghidurile europene recomandă ca tratamentul de primă linie pentru pacienții cu SIADH și hiponatremie moderată sau profundă să fie restricția de lichide. Tratamentele de linia a doua ar trebui să includă creșterea aportului de substanțe dizolvate cu uree de 0,25–0,50 g/kg pe zi sau tratament combinat cu diuretice de ansă cu doze mici și clorură de sodiu administrată oral. Spre deosebire de ghidurile americane, ghidurile europene nu recomandă demeclociclina sau vaptanii pentru tratamentul pacienților cu SIADH.

Pentru pacienții asimptomatici

Hiponatremie hipovolemică: pentru pacienții cu volum circulant redus, se restabilește volumul intravascular cu o perfuzie intravenoasă de soluție NaCl 0,9% sau o soluție cristaloidă la un ritm de 0,5 până la 1,0 ml/kg pe oră pentru a suprima cauza eliberării fiziologice de vasopresină. Pacienții cu hipovolemie secundară diureticelor pot necesita, de asemenea, repleție de potasiu.

Corectarea repleției de volum oprește stimulul secreției de ADH, astfel încât poate apărea o diureză mare de apă, ceea ce duce la o corecție mai rapidă a hiponatremiei decât este dorit. În acest caz, poate fi necesară administrarea de apă fără electroliți pe cale orală sau în perfuzie, cu sau fără desmopresină.

Hiponatremie hipervolemică: se tratează pacienții hipervolemici cu restricție de fluide plus diuretice de ansă și corectarea afecțiunii de bază.

Alternativ, combinarea soluției NaCl 0,9% în perfuzie intravenoasă și a diurezei cu un diuretic de ansă va crește, de asemenea, concentrația serică de sodiu. Această ultimă abordare este adesea utilă pentru pacienții cu osmolaritate urinară ridicată, deoarece diureticul de ansă acționează pentru a reduce osmolaritatea urinară. Utilizarea concomitentă a diureticelor de ansă crește excreția de apă liberă și scade riscul de supraîncărcare cu fluide. Se poate lua în considerare utilizarea unui vaptan.

Hiponatremie normovolemică (euvolemică), restricția de apă este, în general, tratamentul de elecție. Nu există niciun rol pentru soluția salină hipertonică la acești pacienți.

Volumul restricției se bazează pe capacitatea renală de diluare a pacientului. De exemplu, restricția de fluide la 1 l/zi, care este suficientă pentru a crește sodiul seric la unii pacienți, poate depăși capacitatea renală de excreție de apă liberă la alții, necesitând o restricție mai severă.

Această abordare este recomandată ca tratament inițial pentru pacienții cu SIADH asimptomatic. Cu toate acestea, mulți pacienți nu vor respecta restricția de fluide. Adăugarea clorurii de sodiu orale și a diureticului de ansă la restricția de lichide a fost sugerată ca opțiune de tratament de linia a doua, dar această combinație nu pare a fi mai eficientă decât restricția de lichide singură.

Tabel 2.5.4. Principii de tratament a hiponatremiei

	Ghid SUA	Ghid Europa

Hiponatremie acută simptomatică (< 24-48 hours)		
Scop: corecție urgentă, pentru a preveni hernia cerebrală	Creșterea Na^+ cu 4-6 mmol/L	Creșterea Na^+ cu 5 mmol/L
Tratament bazat pe simptome		
Simptome severe	Bolus 100 mL sol. NaCl 3% în peste10 minute (51,3 mmol Na^+) La nevoie se poate repeta de 3 ori	Bolus 150 mL de sol. NaCl 3% timp de 20 de minute Dacă este necesar se poate repeta de 2-3 ori, verificând Na^+ la fiecare 20 de minute
Simtome moderate cu risc mic de hernie cerebrală	Perfuzie continuă de sol. NaCl 3% cu ritmul 0,5-2 mL/Kg/oră	Bolus 150 mL de sol. NaCl 3% timp de 20 de minute Se poate repeta odata pentru a preveni scăderea Na^+
Limită de nedepășit	Nici una in hiponatremia acută	Nici una in hiponatremia acută adevărată
Hiponatremie cronică (>48 ore)		
Rata de corecție la **pacienții simptomatici** care utilizează soluție salină hipertonică	Creșterea Na^+ cu 4-8 mmol/L/zi dacă există risc scăzut de SDO Creșterea Na^+ cu 4-6 mmol/L/zi dacă există risc ridicat de SDO Pentru pacienții cu simptome severe, creșterea din prima zi poate fi realizată în primele 6 ore	Evitați: creșteri ale Na^+ >10 mmol/L în primele 24 de ore Creșterea Na^+ cu până la 8 mmol/L la fiecare 24 de ore ulterioare
Rata de corecție limită pentru a evita potențialele efecte secundare la **pacienții asimptomatici**	Creșterea Na^+ cu 10-12 mmol/L/zi, dar max 18 mmol in 48 h dacă este risc scăzut de SDO 8 mmol/L/zi dacă are risc crescut de SDO	Creșterea Na^+ cu 10 mmol/L/zi în primele 24h și 8 mmol/L/zi în următoarele zile

Bibliografie:

1. Adrogué HJ, Madias NE: The challenge of hyponatremia. J Am Soc Nephrol 23: 1140–1148, 2012
2. Sterns RH. Disorders of plasma sodium — causes, consequences, and correction. *N Engl J Med*. 2015 May 21;372(21):1955–1965. doi:10.1056/NEJMra1404489; Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 2000 May 25;342(21):1581–1589. doi:10.1056/NEJM200005253422107
3. Covic A et al. Nefrologie. Principii teoretice și practice. Iași: Editura Demiurg Plus; 2011. p. 194–196. ISBN: 978-606-92627-1-1
4. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al; on behalf of the Hyponatraemia Guideline Development Group, Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia; *European Journal of Endocrinology* 170(3);2014:G1–G47, https://doi.org/10.1530/EJE-13-1020
5. Longo, D., et al. (2011) Harrison's principles of internal medicine. 18th Edition, McGraw-Hill, New York. pag 345-350 isbn 9780071748896
6. DuBose TD Jr, Hamm L, eds. Acid base and electrolyte disorders: a companion to Brenner & Rector's The Kidney. Philadelphia: Saunders; 2002,ISBN 0721689566, 245-246
7. Verbalis JG Goldsmith SR Greenberg A, Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. Am J Med. 2013;126(10 suppl 1):S1–S42. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.07.006
8. Braun MM, Barstow CH, Pyzocha NJ. Diagnosis and management of sodium disorders: hyponatremia and hypernatremia. Am Fam Physician. 2015 Mar 1;91(5):299-307. PMID: 2582238613
9. Spasovski G Vanholder R Allolio B, Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Nephrol Dial Transplant. 2014;29(suppl 2):i1–i39. doi: 10.1093/ndt/gfu040

10. Koenig MA, Bryan M, Lewin JL, III, Mirski MA, Geocadin RG, Stevens RD. Reversal of transtentorial herniation with hypertonic saline. Neurology. 2008;70(13):1023–1029. doi: 10.1212/01.wnl.0000304042.05557.60
11. Aegisdottir H, Cooray C, Wirdefeldt K, Piehl F, Sveinsson O. Incidence of osmotic demyelination syndrome in Sweden: a nationwide study. Acta Neurol Scand. 2019;140(5):342–349. doi: 10.1111/ane.13150
12. Baek SH Jo YH Ahn S, . Risk of overcorrection in rapid intermittent bolus vs slow continuous infusion therapies of hypertonic saline for patients with symptomatic hyponatremia: the SALSA randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2021;181(1):81–92. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.5519.
13. George JC, Zafar W, Bucaloiu ID, Chang AR. Risk factors and outcomes of rapid correction of severe hyponatremia. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13(7):984–992. doi: 10.2215/CJN.13061117
14. Hauptman PJ, et al.; EVEREST Investigators. Clinical course of patients with hyponatremia and decompensated systolic heart failure and the effect of vasopressin receptor antagonism with tolvaptan. *J Card Fail.* 2013;19(6):390-397
15. Schrier RW, et al.; SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2099-2112
16. Lehrich RW, et al. Role of vaptans in the management of hyponatremia. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(2):364-376

Capitolul 5.3. Hipernatremia și tulburările de osmolaritate

Simona Ștefan, Teodor Salmen, Roxana Stoica

5.3.1. Definiție

Hipernatremia este caracterizată prin creșterea concentrației serice a sodiului peste pragul de 145 mmol/L.[1] Această condiție definește un mediu hiperosmolar, responsabil de deplasarea apei din spațiul intracelular către cel extracelular, ceea ce duce la reducerea volumului compartimentului intracelular.

De regulă, hipernatremia reflectă un dezechilibru hidric manifestat printr-un deficit de apă, chiar dacă volumul extracelular (VEC) poate varia, fiind scăzut, normal sau crescut, similar cu hiponatremia.[2] Această variație de volum este esențială pentru clasificarea și managementul clinic al pacienților afectați de hipernatremie.

5.3.2. Etiologie

Sodiul joacă un rol esențial în menținerea volumului lichidului extracelular (LEC), fiind principalul determinant al acestuia.

Variațiile volumului LEC reprezintă un semnal de reglare pentru ajustarea conținutului total de sodiu, prin modularea excreției urinare de sodiu. Acest proces este reglat prin mecanisme hormonale complexe, precum sistemul renină-angiotensină-aldosteron, care controlează reabsorbția sodiului la nivel renal.

Când concentrația sodiului în plasmă crește, osmolaritatea serică crește de asemenea, determinând apariția setei și stimularea secreției de hormon antidiuretic (ADH). ADH favorizează retenția apei la nivel renal, rezultând o urină mai concentrată, contribuind astfel la reechilibrarea osmolarității plasmatice.[3]

Figura 5.3.1 oferă abordarea etiologică a pacientului cu hipernatremie.

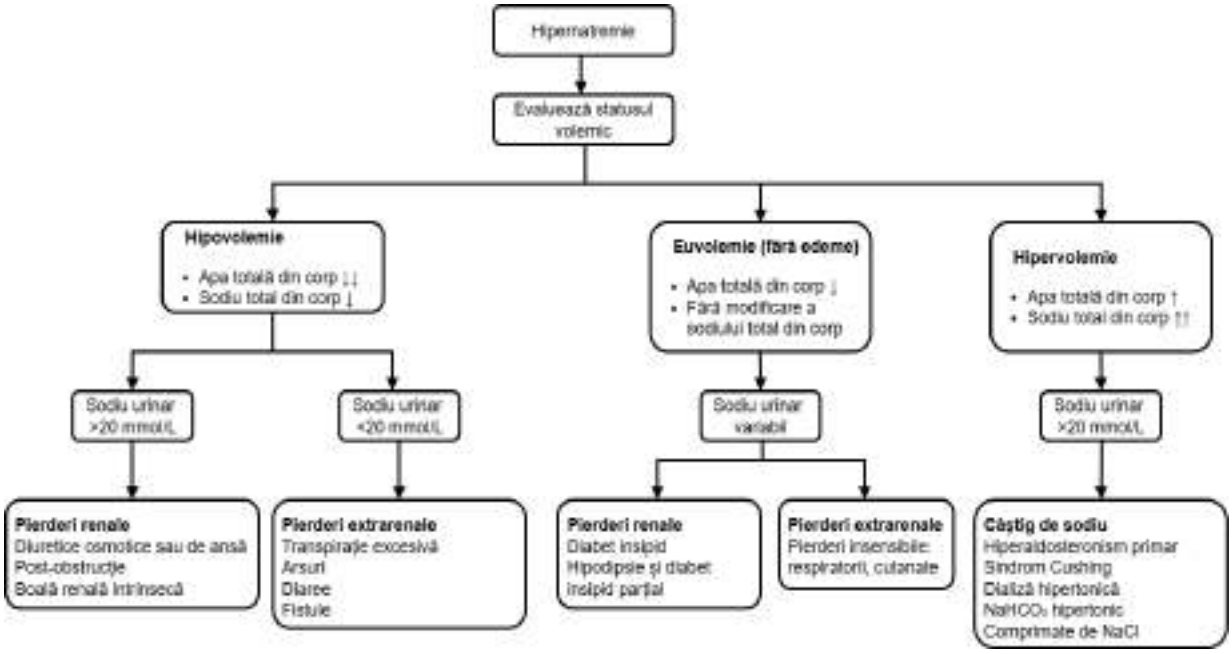


Figura 5.3.1. Abordarea etiologică a pacientului cu hipernatremie [adaptat după [4]]
Legendă: $NaHCO_3$ – bicarbonat

5.3.3. Diagnostic

Tabloul clinic în hipernatremie este *dominat de sete*, caracteristic contracției spațiului IC.

În formele cu VEC scăzut, tegumentele și mucoasele sunt uscate și apare febra neexplicată de alte cauze.

Hipovolemia se manifestă prin tahicardie și hipotensiune arterială, cu riscul hipoperfuziei renale și instalării insuficienței renale.[5,6] Se pot produce tromboze venoase.

Hiperosmolaritatea este responsabilă de semne neurologice: iritabilitate, convulsii, alterarea conștienței care poate merge până la comă. Dacă contracția compartimentului IC cerebral este severă, se poate produce hematom subdural sau hemoragie subarahnoidiană.[7]

Tabel 5.3.1. Semne și simptome clinice ale hipernatremiei după [adaptat după[1]]

Caracteristici ale hipernatremiei	**Simptome asociate caracteristicilor hipernatremiei**
Disfuncție cognitivă și simptome asociate cu micșorarea celulelor neuronale	Letargie Obnubilare Confuzie Vorbire anormală Iritabilitate Convulsii (neobișnuite la adulți) Nistagmus Mioclonii Spasticitate musculară (neobișnuită la adulți) Deficite neurologice focale Greață sau vărsături
Deshidratare sau semne clinice de depleție de volum	Hipotensiune ortostatică Tahicardie Oligurie Xerostomie Turgor cutanat anormal Axile uscate Senzație de sete intensă
Alte constatări clinice	Pierdere în greutate Slăbiciune generalizată Febră Dispnee

5.3.4. Tratament

Abordarea terapeutică a hipernatremiei presupune, în primul rând, identificarea cauzei de bază și corectarea stării de hipertonicitate.

Obiectivele tratamentului includ restabilirea valorilor normale ale natremiei și reechilibrarea volumului intravascular.[8]

Administrarea fluidelor se face preferențial pe cale orală sau enterală (prin sondă de alimentație, dacă este necesar), acolo unde este posibil.

În cazurile de deshidratare severă sau stare de șoc, prioritatea terapeutică este reprezentată de resuscitarea volemică cu soluții izotone, urmând ca ulterior să se abordeze corecția deficitului de apă liberă.

Determinarea necesarului de apă liberă se realizează prin aplicarea unor formule specifice, care permit estimarea volumului de lichid necesar pentru corectarea hipernatremiei în siguranță.[9]

Cantitatea de apă administrată se calculează după formula: [10]

$$\textbf{Deficitul de apă} = 0{,}6 \times G \times [(\text{natremia} / 140) - 1]$$

În situațiile care necesită fluide intravenoase, se recomandă utilizarea soluțiilor hipotonice. Corectarea rapidă excesivă poate provoca edem cerebral, motiv pentru care se va administra volumul minim necesar de lichide.[1]

La pacienții cu *hipernatremie cu instalare rapidă*, corectarea concentrației de sodiu se poate realiza rapid, folosind soluție salină izotonă sau apă, fără creșterea riscului de edem cerebral. O rată de scădere de 1 mmol/L/oră este considerată sigură în aceste cazuri.[4,11]

Pentru pacienții la care *hipernatremia s-a dezvoltat pe o perioadă mai lungă*, corectarea trebuie să se facă cu o viteză mai mică de 0,5 mmol/L/oră, dar fără a depăși o scădere de 8–10 mmol/L în 24 de ore.

Ținta terapeutică este atingerea unei concentrații serice de sodiu de 145 mmol/L.[12]

O abordare standardizată este rezumată în figura 5.3.2.

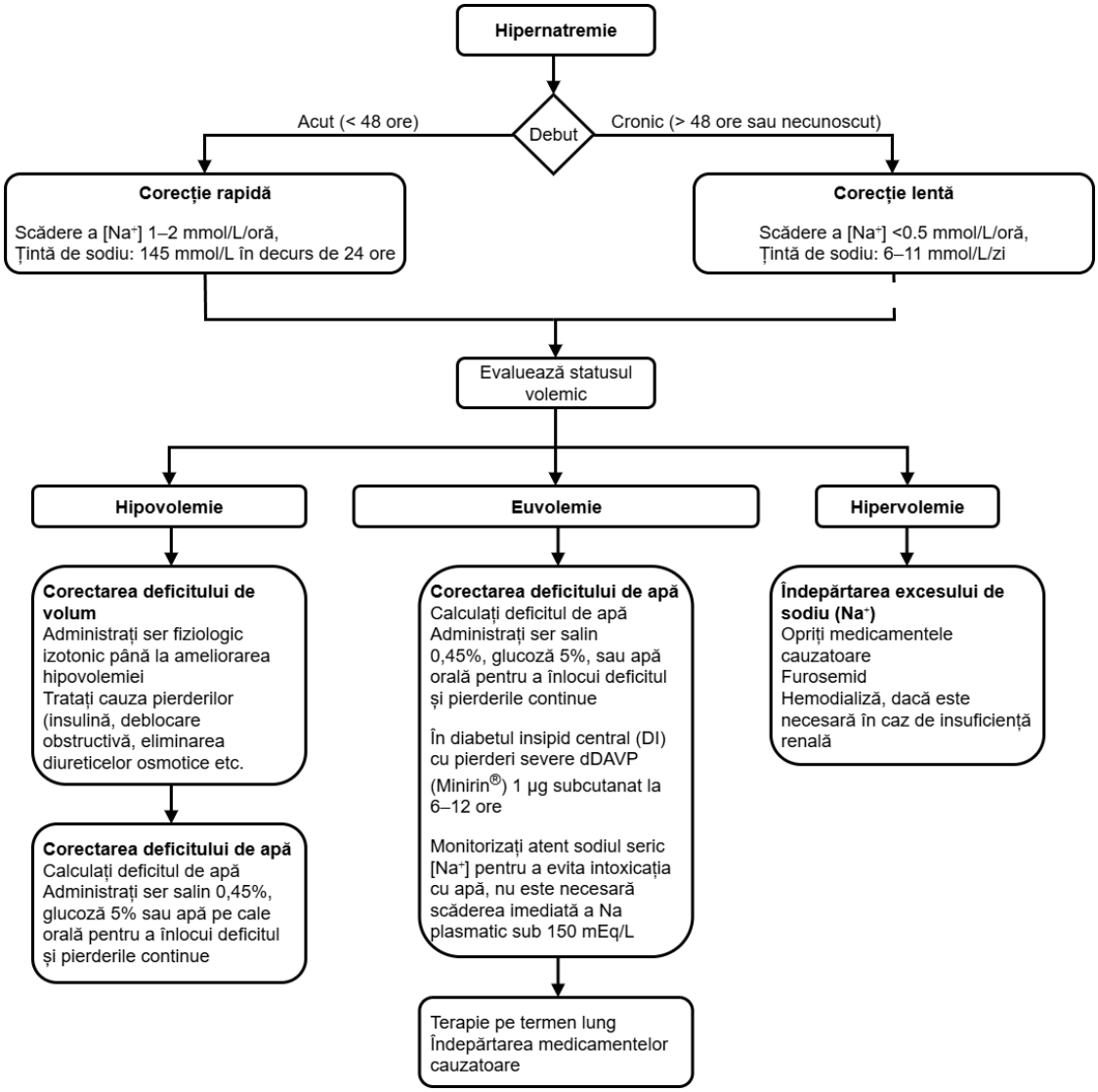


Figura 5.3.2. Opțiuni de tratament pentru pacienții cu hipernatremie [adaptat după [4, 11]]
Legendă: dDAVP - desmopresină

Bibliografie:

1. Adrogue HJ, Madias NE. Hypernatremia. N Engl J Med 2000;342:1493-1499
2. Yun G, et al. Management of hypernatremia in adults. Korean J Intern Med 2023;38:290-302 https://doi.org/10.3904/kjim.2022.346

3. Muhsin SA, Mount DB. Diagnosis and treatment of hypernatremia. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016 Mar;30(2):189-203
4. DuBose TD Jr, Hamm L, eds. Acid base and electrolyte disorders: a companion to Brenner & Rector's The Kidney. Philadelphia: Saunders; 2002,ISBN 0721689566, 245-246
5. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Evaluation and treatment of hypernatremia: a practical guide for physicians. Postgrad Med 2016;128:299-306
6. Arambewela MH, Somasundaram NP, Garusinghe C. Extreme hypernatremia as a probable cause of fatal arrhythmia: a case report. J Med Case Rep 2016;10:272
7. Arieff AI, Guisado R. Effects on the central nervous system of hypernatremic and hyponatremic states. Kidney Int 1976;10:104-116
8. Sonani B, Naganathan S, Al-Dhahir MA. Hypernatremia. [Updated 2023 Aug 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441960/
9. Baldeweg SE, Ball S, Brooke A, Gleeson HK, Levy MJ, Prentice M, Wass J., Society for Endocrinology Clinical Committee. SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY CLINICAL GUIDANCE: Inpatient management of cranial diabetes insipidus. Endocr Connect. 2018 Jul;7(7):G8-G11
10. Covic A et al. Nefrologie. Principii teoretice și practice. Iași: Editura Demiurg Plus; 2011. p. 194–196. ISBN: 978-606-92627-1-1
11. Sterns RH, Silver SM. Sodium Correction and Osmotic Demyelination Syndrome. Clin J Am Soc Nephrol. 2021;16(6):1011–1013. doi:10.2215/CJN.16581020
12. Braun MM, Barstow CH, Pyzocha NJ. Diagnosis and management of sodium disorders: hyponatremia and hypernatremia. Am Fam Physician. 2015 Mar 1;91(5):299-307. PMID: 258223861

Capitolul 5.4. Tulburările potasiului

Ioana Bujdei Tebeică, Roxana Stoica, Teodor Salmen

5.4.1 Hipopotasemia

5.4.1.1. Definiție și clasificare

Hipopotasemia este una dintre cele mai frecvente tulburări electrolitice din practica medicală. Aceasta este caracterizată de scăderea potasemiei *sub 3,5 mmol/L,* cu diferențiere în funcție de severitate (tabel 5.4.1). Se apreciază că scăderea valorii potasemiei cu *1 mmol/L* corespunde cu un deficit total de potasiu din organism de 20% sau *200 mmol* la nivelul întregului organism.[1]

Tabel 5.4.1. Clasificare tulburări de metabolism potasiu[1,2]

Clasificare		Potasiu
INTERVAL NORMAL		3,5 – 5 mmol/L
HIPOPOTASEMIE	UȘOARĂ	3,0-3,4 mmol/L
	MODERATĂ	2,5-2,9 mmol/L
	SEVERĂ	< 2,5 mmol/L
HIPERPOTASEMIE	UȘOARĂ	5 – 6 mmol/L
	MODERATĂ	6 – 7 mmol/L
	SEVERĂ	> 7 mmol/L

5.4.1.2. Mecanisme fiziopatologice

1. *Scăderea aportului de potasiu*:

Hipopotasemia dată de reducerea aportului este rar întâlnită, deoarece potasiul se găsește în foarte multe surse alimentare. Cu toate acestea, ea poate apărea în caz de inaniție/anorexie nervoasă, alcoolism sau în caz de alimentație parenterală inadecvată prelungită (fără adaos zilnic de potasiu).

2. *Creșterea eliminării de potasiu*:

- Renală (kaliurie);
- Digestivă;
- Cutanată.

3. Transferul intracelular al potasiului:

- Alcaloză;
- Administrare i.v. de insulină;
- Insulinom;
- Hipopotasemia tranzitorie determinată de eliberarea de catecolamine la pacienții cu infarct miocardic acut, traumatisme chirurgicale, etc;
- Administrarea de vitamina B12 sau acid folic;
- Sindromul de realimentare;
- Delirium tremens.

4. *Diluția lichidului extracelular* prin perfuzii necorectate și prelungite.[2,3]

5.4.1.3. Cauze frecvente

Pierderi gastrointestinale

Pierderile gastrointestinale de potasiu sunt o cauză frecventă. În ceea ce privește calea digestivă superioară, se pot produce: vărsături incoercibile, aspirație gastrică, tulburări alimentare. Pierderile directe de potasiu sunt mici. Cu toate acestea, se poate instala alcaloză hipocloremică. O altă variantă este dată de pierderile intestinale (diaree cauzată de abuzul de laxative/ sindrom de malabsorbție/ fistule bilio-digestive). În acest context, pierderile de potasiu sunt mai mari decât aportul. Aceasta se poate asocia cu miopatie cu/fără paralizie flască.

În contextul pierderilor gastrointestinale de potasiu, acesta poate fi redus suplimentar prin transferul intracelular, spre exemplu, în contextul alcalozei metabolice date de pierderile de ioni de hidrogen prin vărsături, dar și prin hiperaldosteronism secundar cu eliminare de apă și sodiu. În acest caz, ionii de potasiu plasmatic pătrund în celule, ceea ce exacerbează hipopotasemia.

Transpirațiile excesive și prelungite, asociate uneori cu tulburările gastrointestinale, pot, de asemenea, să fie o cauză de hipopotasemie. Deseori aceasta apare dacă nu se compensează pierderile cu un aport electrolitic, ci doar cu apă simplă, în vederea satisfacerii setei.[1,2,4]

Pierderi renale

Unul dintre mecanismele prin care cresc pierderile renale de potasiu este prin diureză osmotică, ceea ce se traduce printr-o creștere a fluxului urinar spre tubul contort distal, unde are loc secreția de potasiu. Așadar, cu cât cantitatea de urină ajunsă la acel nivel este mai mare, cu atât mai mult secreția potasiului este mai mare. În condițiile unei funcții renale normale, la pacienții tratați cu manitol/ soluții saline izo- sau hipertone, se produce o creștere a fluxului urinar cu o mărire consecutivă a kaliurezei. Tot prin mecanismul diurezei osmotice se pot întâlni pierderi renale de potasiu în reluarea diurezei după un episod de insuficiență renală acută.

Un motiv frecvent al pierderilor renale de potasiu este reprezentat de medicație, precum:

- Diureticele (cauza cea mai frecventă; tiazidele produc hipopotasemie mai severă decât cele de ansă, alături de un efect slab natriuretic, datorită acțiunii la nivelul tubului contort distal unde au loc reabsorbția sodiului și excreția potasiului);
- Acetaminofenul (hipopotasemie dependentă de doză);
- Antibioticele beta-lactamice (ex. penicilina);
- Gentamicina (induce toxicitate tubulară cu hipopotasemie);
- Cetuximabul (anticorp monoclonal anti-EGFR - inhibă transportul de magneziu prin tubul contort distal ducând la hipomagneziemie și hipopotasemie);
- Cisplatina;
- Amfotericina B.

În cazul acidozei metabolice (cetoacidoză diabetică, tubulară renală, lactică), ionii de H^+ intră în celulă pentru tamponați, iar în schimbul acestora, ionii de K^+ ies din celule spre spațiul extracelular. În aparență, potasemia poate fi normală sau crescută, deși există un capital total scăzut al potasiului în organism.[1,2,4,5]

Alte cauze

Printre celelalte cauze se află hipomagneziemia, defectele de tub neural (sindrom Bartter, Gitelman sau Liddle), sindromul Fanconi (aminacidurie renală), leucemiile, excesul de mineralocorticoizi (sindrom Cushing, hiperaldosteronism primar = hipopotasemie + potasiu urinar crescut + renină plasmatică scăzută + aldosteron plasmatic crescut, hiperaldosteronism secundar).[1,2,4]

5.4.1.4. Manifestări clinice

Hipopotasemia este frecvent asimptomatică, însă, în funcție de severitatea acesteia, poate asocia diferite simptomatologii, precum:

Neuromusculare (slăbiciune, oboseală, crampe musculare, respirație dificilă, rabdomioliză, paralizie flască, constipație, ileus paralitic).

În mușchiul scheletic, hipopotasemia va duce la hiperpolarizarea membranei, ceea ce va rezulta în scăderea capacității de depolarizare și scăderea capacității de a se contracta. Acest lucru poate duce la slăbiciune musculară și paralizie.

Cardiace (tulburări de ritm)

Hipopotasemia este descrisă ca fiind un factor de risc pentru aritmiile atriale, cât și ventriculare. O valoare <3,5 mmol/L este un factor predictibil pentru aritmii severe intra-, peri- și postoperatorii. Cu

toate acestea, hipopotasemia moderată nu pare a crește riscul de aritmii severe în timpul testului de efort.

Modificările electrocardiografice apar mai ales în contextul hipopotasemiei severe (<2,5 mmol/L). Acestea includ:

- Unde U;
- Unde T aplatizate;
- Subdenivelare segment ST;
- Alungire interval QT;
- Extrasistole ventriculare și atriale, tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară.

Hipopotasemia este exacerbată dacă pacientul este în tratament cu digitală (digoxin).[1,2,4,6]

5.4.1.5. Diagnostic

Pentru a diagnostica atât hipopotasemia, cât și pentru a ne orienta asupra cauzei acesteia, este necesară efectuarea unei serii de analize și investigații, precum:

- Ionogramă (poate fi repetată în cazul în care suspiciunea rămâne, chiar în cazul unui rezultat normal la prima probă);
- Hemogramă;
- Glicemie;
- Evaluare funcție renală (creatinină serică, uree serică, RFGe);
- Parametri ASTRUP (Tabel 5.4.2);
- Magneziu seric;
- CK, CK-MB;
- Examen de urină (sumar de urină, electroliți urinari);
- ECG.

Tabel 5.4.2. Tulburările acido-bazice în hipopotasemie și etiologia acestora[1]

Acidoză metabolică	**Alcaloză metabolică**
Acidoză tubulară renală Nefropatii cu pierdere de sodiu Cetoacidoză diabetică Diaree Abuz de laxative Fistule intestinale	Exces de mineralocorticoizi Vărsături Diuretice Penicilină

5.4.1.6. Tratament

Primul pas în tratarea hipopotasemiei este depistarea existenței unei complicații amenințătoare de viață și prevenirea acesteia. Ulterior, se vor investiga cauzele hipopotasemiei. Suplimentarea cu potasiu se va face în funcție de valoarea acestuia.

Deficitul de K^+ poate fi calculat cu ajutorul următoarei formule:

Deficit K^+ (mmol/L) = (K^+ ideal - K^+ actual) x masa corporală (kg) x 0,4

K^+ se administrează intravenos, de regulă, sub forma soluției izomolare de KCl 7,45% (1 ml soluție = 1 mmol K^+), adăugate soluțiilor perfuzabile.

ATENȚIE! Niciodată ***nu se va administra soluția de KCl direct pe venă!*** Aceasta se va administra diluată într-o soluție perfuzabilă (NaCl 0,9% sau soluții de glucoză, deși se preferă administrarea de soluții de NaCl 0,9% pentru a nu stimula secreția de insulină prin glucoză și pentru a nu exacerba hipopotasemia).

Hipopotasemie ușoară (K^+ = 3,0-3,4 mmol/L):

- Suplimentare cu comprimate orale cu potasiu și magneziu sau cu potasiu sub formă de pulbere (plicuri/cașete), administrat pe cale orală;
- Suplimentare cu alimente bogate în potasiu sau sucuri/piureuri de fructe/legume (banane, caise, prune, portocale, cartofi, năut, linte, spanac, roșii, sfeclă, avocado, dovleac, apă de cocos, lapte, carne, etc.);
- Administrarea de soluție KCl i.v., adăugată într-o soluție perfuzabilă, va fi efectuată în cazul în care pacientul nu se poate alimenta sau urmează un tratament ce scade valoarea potasiului, cu reevaluarea ionogramei.

Hipopotasemie moderată (K^+ = 2,5-2,9 mmol/L)

- Suplimentare cu comprimate orale cu potasiu și magneziu sau cu potasiu sub formă de pulbere (plicuri/cașete), administrat pe cale orală;
- Administrarea de KCl i.v., adăugată într-o soluție perfuzabilă, va fi efectuată în cazul în care pacientul nu se poate alimenta sau urmează un tratament ce scade valoarea potasiului, cu reevaluarea ionogramei.

Hipopotasemie severă (K^+ < 2,5 mmol/L)

- Tratamentul oral este rareori adecvat;
- Administrare de KCl i.v. inițială de 40 mmol, adăugată într-o soluție perfuzabilă, cu repetarea ionogramei la 2-4 ore și reevaluare ulterioară. Se recomandă administrarea de cel mult 120 mmol K^+/zi.

În protocolul de suplimentare i.v. KCl există o serie de precauții*: rata de administrare nu trebuie să depășească 10 mmol/h, în cazuri de maximă urgență se poate crește la 20 mmol/h cu monitorizare cardiacă obligatorie* (risc crescut de aritmii). În cazurile în care este posibil, se va evita administrarea de soluții glucozate, deoarece acestea pot trece potasiul spre mediul intracelular. Se vor lua în considerare soluțiile mixte *KCl plus ser fiziologic* (sol. NaCl 0,9%) pentru suplimentarea intravenoasă.[5]

Ulterior, se va face corecția *hipomagneziemiei* în cazul în care aceasta este prezentă. Se va lua în considerare efectuarea de consulturi de specialitate (nefrologie, endocrinologie) dacă se suspectează hipopotasemie de cauză endocrinologică sau renală.

Dacă pacientul asociază în lista de medicație și substanțe care au riscul cunoscut de a determina hipopotasemie, se va evalua posibilitatea sistării acestora sau înlocuirii cu altă substanță fără aceste riscuri asociate.[1,2,4,7]

5.4.2. Hiperpotasemia

5.4.2.1. Definiție și clasificare

- Ușoară (5,1–5,9 mmol/L), moderată (6–6,9 mmol/L), severă (≥ 7 mmol/L);
- Acută vs. cronică.[1]

5.4.2.2. Mecanisme fiziopatologice

1. Creșterea aportului alimentar de potasiu

- Rar, deoarece datorită fenomenului de adaptare, organismul crește eliminarea direct proporțional cu aportul.

2. *Scăderea eliminării renale de potasiu*:

- Insuficiență renală acută;

- Boala cronică de rinichi în stadiul terminal;
- Hipoaldosteronism (boala Addison);
- Medicamente economisitoare de potasiu: spironolactona, triamterenul, ciclosporina, trimetoprim, IECA, sartanii, AINS, heparina.

3. Transferul extracelular al potasiului:

- Acidoză respiratorie;
- Acidoză metabolică;
- Distrucții celulare masive (ischemie acută de membru, traumatisme, rabdomioliză, sindromul lizei tumorale, hemoliză).

4. Distribuție anormală a potasiului:

- Doze crescute de digoxin;
- Hiposecreție de insulină;
- Betablocante neselective.[2,3]

5.4.2.3. Manifestări clinice

Tulburări cardiace (cel mai grav efect)

- Unda T înaltă (în cort, semn precoce);
- Unda P aplatizată;
- Interval PR alungit;
- Complex QRS lărgit;
- Unda S adâncă și fuziune S-T;
- Fibrilație ventriculară;
- Asistolie.

Tulburări neuro-musculare periferice

Debutează de la membrele inferioare și se extind spre trunchi, apoi membre superioare:

- Oboseală musculară;
- Parestezii extremități și peribucale;
- Tulburări senzitive profunde;
- Greață;
- Ileus.

Tulburări hormonale și renale

- Creșterea secreției de aldosteron (potasiul are efect direct asupra CSR);
- Crește secreția de insulină;
- Stimulează eliberarea de adrenalină;
- Determină acidoză tubulară hipercloremică.[1,3,8]

5.4.2.4. Diagnostic

Diagnosticul de hiperpotasemie începe cu evaluarea rezultatelor *probelor biologice* (Tabel 5.4.1). Pe parcursul consultului, ne pot orienta spre acest diagnostic prezența manifestărilor clinice specifice. Cu toate acestea, dacă este prezentă o creștere constantă a potasemiei la un pacient asimptomatic, fără o cauză aparentă, poate fi luată în considerare o pseudo-hiperpotasemie din diferite cauze, precum:

- Recoltare cu stază;
- Hemoliză;
- Trombocitoză;
- Leucemie limfoidă cronică.

Odată ce s-a stabilit prezența hiperpotasemiei, este necesară efectuarea unei ECG în cel mai scurt timp, astfel încât orice modificare este o urgență și se impune acțiune terapeutică imediată.[7,9,10]

5.4.2.5. Tratament

În cazul unei urgențe, pentru protecție cardiacă imediată, se apelează la *gluconatul de calciu i.v.* care are un efect imediat, însă tranzitoriu, pe modificările ECG, deși nu modifică și valoarea potasemiei. Gluconatul de calciu 10% se administrează i.v. câte 10-20 ml, cu posibilă repetare la 5 minute.[10]

Tratamentul hiperpotasemiei este mai facil de ales în funcție de direcția de mișcare în care dorim să ducem potasiul. Astfel, în funcție de efectul tratamentului, putem:

1. ***Transfera potasiul intracelular**:*

- *Glucoză tamponată cu insulină*: uzual 10 U insulină rapidă și 50 g glucoză i.v. (500 ml soluție glucoză 10%). Este o modalitate rapidă de a scădea potasemia (cca. 15 minute), iar dozele se pot adapta în funcție de patologiile asociate ale pacientului și de glicemia acestuia. Glucoza din combinație are două efecte: tamponarea insulinei cu prevenirea hipoglicemiei și creșterea tranzitorie a osmolarității plasmatice ce va scădea tranzitoriu potasemia;
- *Bicarbonatul de sodiu*: transferul potasiului intracelular se face mai lent decât în cazul de mai sus (cca. 3 ore). Este indicat mai ales în cazurile de acidoză metabolică severă (pH <7). Precauție este spre a nu duce la supraîncărcare sodată și a osmolarității plasmatice. La pacienții cu insuficiență renală sau insuficiență cardiacă, trebuie administrat cu grijă din cauza supraîncărcării sodate;
- *ß2- agoniștii*: administrarea de albuterol sau salbutamol.[3,9,10]

2. ***Creșterea eliminării de potasiu***:

- *Diuretice de ansă* i.v. (Furosemid);
- *Rășini schimbătoare de ioni* – chelatori de K^+ (Kayexalate, Patiromer): îndepărtează echimolecular potasiul la schimb cu sodiul;
- *Hemodializă/ Dializă peritoneală* (în hiperpotasemie severă sau anurie): scad cel mai eficient potasemia (cu 1 mmol/L în 30-60 minute). Hemodializa este de cinci ori mai eficientă decât dializa peritoneală, având posibilitatea de a corecta concomitent și acidoza metabolică și hiponatremia.[7,8,10]

Toate aceste modificări se trebuie realizate concomitent cu *sistarea medicației ce a provocat hiperpotasemia,* dacă este cazul.

Un alt algoritm de tratament, în funcție de severitatea hiperpotasemiei, este prezentat în cele ce urmează:

1. *Hiperpotasemie ușoară* (5 – 5,9 mmol/L):

- Scăderea aportului de potasiu (inclusiv sarea fără sodiu) și întreruperea medicamentelor care cresc nivelul K^+;
- Diuretice de ansă: Furosemid 40-80 mg;
- Rășini schimbătoare de ioni – chelatori de K^+;
- Hemodializă/ Dializă peritoneală: rezervate, în principal, pentru pacienții anurici.

2. *Hiperpotasemie moderată* (6 – 6,9 mmol/L):

- Bicarbonat de sodiu: 50 mmol (50 mL soluție 8,4%) i.v. în 5 minute, doar în caz de acidoză metabolică;
- Glucoză tamponată cu insulină: 10 U insulină rapidă și 50 g glucoză i.v.;
- Salbutamol sau Albuterol nebulizat 10-20 mg în 15 minute.

3. *Hiperpotasemie severă* (≥ 7 mmol/L, modificări ECG):

- Gluconat de calciu 10%, 10-20 ml i.v. în 2-5 minute. Are rol de stabilizare a membranei celulare (scade riscul de fibrilație ventriculară);
- Bicarbonat de sodiu 50 mmol (50 mL soluție 8,4%) i.v. în 5 minute, în caz de acidoză metabolică (eficiență redusă la pacienții cu insuficiență renală severă);
- Glucoză tamponată cu insulină: 10 U insulină rapidă și 50 g glucoză i.v.;
- Salbutamol sau Albuterol nebulizat 10-20 mg în 15 minute;
- Diuretice de ansă: Furosemid 40-80 mg i.v. lent;
- Rășini schimbătoare de ioni – chelatori de potasiu;
- Hemodializă/ Dializă peritoneală.[3,8,9]

Concluzii

Atât hipo-, cât și hiperpotasemiile sunt diselectrolitemii ce pot fi amenințătoare de viață. Așadar, se impune tratamentul încă de la depistare.

Bibliografie:

1. John Edward Hall, Michael Edward Hall. Guyton and Hall textbook of medical physiology. Elsevier Inc.; 2021.
2. Alan S. L. Yu, Karl Skorecki, Glenn M. Chertow, Philip A. Marsden, Maarten W. Taal, Valerie Luyckx. Brenner and Rector's The Kidney. 11th ed. Vols. 1 & 2. Elsevier; 2019.
3. Eleanor Lederer. Medscape. Hyperkalemia. 2025.
4. Catherine Padget. Hypokalaemia-a guide for GPs Overview Information for Clinicians. 2024.
5. Unwin RJ, Luft FC, Shirley DG. Pathophysiology and management of hypokalemia: A clinical perspective. Vol. 7, Nature Reviews Nephrology. 2011. p. 75–84.
6. Hall JE, Guyton AC. Guyton & Hall : Tratat de Fiziologie a Omului. 2018. p. 497–556.
7. Adrian Covic. Nefrologie. Principii teoretice și practice. Editura Demiurg; 2011.
8. Bircher C. Clinical Guideline for the Management of Hyperkalaemia in Adults. 2018;(August):1–7.
9. Varma R, Patrick J, Korn N. A Clinical Guideline for the Management of Hyperkalaemia in Adults. 2024.
10. Palmer BF, Clegg DJ. Diagnosis and treatment of hyperkalemia. Vol. 84, Cleveland Clinic Journal of Medicine. Cleveland Clinic Educational Foundation; 2017. p. 934–42.

Capitolul 5.5. Hipocalcemia, hipercalcemia

Roxana Stoica, Ioana Bujdei-Tebeică, Simona Ștefan

Definiții

Hipercalcemia este definită prin creșterea valorilor calciului seric total *peste 10,5 mg/dl și a calciului ionic peste 5,6 mg/dl*.[1]

Hipocalcemia este definită prin scăderea valorilor calciului seric total *sub 8,5 mg/dl, respectiv a celui ionic sub 4,8 mg/dl.*[2]

Interpretarea valorilor calciului seric

În practică, se determină în ser valorile calciului total și ionic (sau liber, cel cu importanță fiziologică).

Calciul ionic reprezintă 50% din calciul plasmatic. Calciul circulă legat de proteine, în special de albumina serică (40%), de aceea patologiile care duc la creșterea sau scăderea nivelului de proteine, vor influența și valoarea calciului. La pacienții cu hipoalbuminemie (exemplu boala cronică de rinichi stadiu final) calciul total poate fi scăzut, dar valoarea calciului ionic poate fi neschimbată sau chiar crescută (prin pierderea proteinelor de legare, mai mult calciu ionic este eliberat în circulație). La pacienții cu hiperalbuminemie (exemplu mielom multiplu cu secreție de paraproteină ce leagă calciu), calciul total poate fi crescut, însă calciul ionic are o valoare normală.[3] Mai mult, acidoza poate afecta direct disponibilitatea ionilor de calciu în fluidele extracelulare. Calciul ionizat se leagă de situsurile încărcate negativ de pe moleculele proteice, concurând cu ionii de hidrogen pentru aceleași situsuri de legare de pe albumină și alte proteine care leagă calciul. Pe măsură ce pH-ul scade, ionizarea calciului este modificată, ceea ce poate duce la o concentrație mai mare a calciului ionic.[4]

Pentru corecția calciului total în funcție de valoarea albuminei se poate folosi formula:

*Calciu total corectat [mg/dl] = Calciu total [mg/dl] + 0,8 * (Albumina normală [g/dl] - Albumina pacient [g/dl])*, unde Albumina normală poate fi 4,0 g/dl sau 4,4 g/dl în funcție de laborator.[4]

În utilizarea acestei formule menționăm unele limitări. Un studiu transversal realizat pe o populație de 22658 subiecți, a arătat o dependență semnificativă a practicii medicale de formulele de ajustare a calciului cu un beneficiu redus, dar cu un risc considerabil de clasificare greșită a nivelului real de calciu, în special în prezența hipoalbuminemiei (în special la valori sub 3 g/dl). Aceste rezultate sugerează că calciul total neajustat este cea mai bună și mai practică alternativă la calciul ionizat.[5] Prin urmare, se recomandă obținerea unei determinări **directe a calciului ionic** indiferent de nivelul seric necorectat al calciului la pacienții aflați în stare critică sau care au hipoparatiroidism.

Valorile normale ale calciului total sunt între 8,5 și 10,5 mg/dl (pot exista diferențe de până la 0,5 mg/dl în funcție de laborator), iar pentru calciu ionic între 4,8 și 5,6 mg/dl.[6,7]

Dozarea calciului se poate face și din urina recoltată pe 24 ore și este recomandată în: hipoparatiroidism, hiperparatiroism, rahitism, osteomalacie, hipercalcemie hipocalciurică familială (benignă) - HHFB, steatoree, boală cronică de rinichi. Valorile normale sunt: 100 – 320 mg/24 h (în condițiile în care suplimentele ce conțin calciu se opresc cu 1-3 zile înainte de recoltare).[6]

Reglarea metabolismului calciului și investigarea acestuia în practică

Calciul este controlat prin acțiunea a trei hormoni principali: parathormonul (PTH), calcitonina și vitamina D.[2,6]

PTH este un hormon peptidic cu 84 de aminoacizi produs de celulele principale ale glandei paratiroide. PTH este activat prin clivare, fragmentul PTH (1-34) este cel metabolic activ. Scăderea calcemiei este detectată de receptorul de calciu cuplat cu proteinele G (CaSR) de la nivelul glandelor paratiroide și determină creșterea PTH. În consecință, creșterea PTH duce la mobilizarea calciului din mai multe surse:

- Sistem osos: stimulează resorbția osoasă mediată de osteoclaste;
- Renal: stimulează absorbția renală a calciului;
- Intestinal: stimulează absorbția calciului la nivelul intestinului subțire (mediată de calcitriol).[6]

Calcitonina este un hormon peptidic produs de celulele C parafoliculare ale glandei tiroide. Efectul principal al calcitoninei este de inhibare a resorbției osoase. Astfel, calcitonina reduce eliberarea calciului și a fosforului din oase.[6]

Vitamina D este sintetizată la nivelul pielii sub acțiunea razelor UV sub 2 forme: *ergocalciferol* (vitamina D2) și *colecalciferol* (vitamina D3). Ele sunt activate prin *hidroxilare în ficat* (25-hidroxivitamina D sau calcidiol) și *rinichi* (1,25-hidroxivitamina D sau calcitriol). Calcidiolul este forma predominantă a vitaminei D în ficat și în circulație, dar calcitriolul este forma cea mai potentă dintre toți metaboliții. Calcitriolul stimulează absorbția intestinală a calciului și fosfatului și, în funcție de concentrație, împreună cu PTH, stimulează resorbția osoasă.[6,7]

Determinările PTH intact și 25 - hidroxivitamina D sunt recomandate cel mai frecvent în practică și se pot face prin metode imunometrice.

Valorile normale ale PTH intact sunt 15-65 pg/mL, iar ale 25-hidroxivitamina D: sub 20 ng/mL = deficit de vitamina D; 20-30 ng/mL = nivel insuficient; 30-80 ng/mL = nivel suficient.[6] 1,25-OH-D se poate determina doar în situații speciale (boală cronică de rinichi stadiu final, suspiciune de sarcoidoză).

În plus, la pacienții cu hipercalcemie de cauză necunoscută sau cu suspiciune a unui proces malign, se poate recolta *proteina asociată hormonului paratiroidian* (PTHrP) - o proteină care face parte din familia hormonilor paratiroidieni și este exprimată la nivelul musculaturii netede, unde funcționează ca agent de relaxare musculară locală. Tumorile maligne pot secreta PTHrP, rezultând hipercalcemie. Producția de PTHrP este observată cel mai frecvent în: carcinoamele de sân, pulmonare (scuamoase), cap și gât (scuamoase), rinichi, vezică, ovar, col uterin, uter și ocazional în tumori neuroendocrine. Valorile normale ale PTHrp sunt sub <1,3 pmol/L.[3]

Clasificare

Gradul hipercalcemiei, respectiv hipocalcemiei precum și rata de modificare a calciului seric sunt cele care dau severitatea patologiei așa cum reiese din Tabelul 5.5.1:

Tabel 5.5.1: Clasificare tulburări metabolism calciu[3,6,8]

Clasificare		**Calciu total**	**Calciu ionic***
HIPERCALCEMIE	UȘOARĂ	10,5-12 mg/dL	5,6-6 mg/dL
	MODERATĂ	12-14 mg/dL	6,0-6,5 mg/dL
	SEVERĂ	peste 14 mg/dL	peste 6,5 mg/dL
HIPOCALCEMIE	UȘOARĂ	8,0-8,5 mg/dL	4,4-4,8 mg/dL
	MODERATĂ	7,5-8,0 mg/dL	4,0-4,4 mg/dL
	SEVERĂ	Sub 7,5 mg/dL	Sub 4,0 mg/dL

*valoare măsurată prin potențiometrie directă (ion-selective electrode/ISE, cel mai frecvent folosită); valorile pot fi diferite dacă se utilizează altă metodă

Manifestările clinice, etiologia și tratamentul hipocalcemiei, respectiv al hipercalcemiei vor fi tratate separat în cele ce urmează.

5.5.1. Hipercalcemie

5.5.1.1.Manifestări clinice (simptome, semne)[6]

- formele ușoare, uneori chiar și cele moderate pot fi asimptomatice;
- digestiv: constipație, greață, vărsături, durere epigastrică;
- renal: poliurie, polidipsie, deshidratare, nefrocalcinoză;

- muscular și osos: astenie, slăbiciune musculară, hipotonie, diminuare reflexe, dureri osoase, fracturi;
- neurologic: confuzie, obnubilare, comă;
- cardiac: contractilitate miocardică crescută, interval QT scurtat și unde T largi, aritmii ventriculare, asistolă pe ECG, sensibilitate crescută la digoxină;
- ocular: calcificare corneană, iritație conjunctivală.

5.5.1.2. Etiologie

Principalele cauze ale hipercalcemiei sunt enumerate în tabelul de mai jos. Cele mai frecvente etiologii întâlnite în practică sunt: hiperparatiroidismul și tumorile maligne, reprezentând peste 90% din cazuri.

Tabel 5.5.2. Cauzele hipercalcemiei (adaptat după[2,6,9])

Cauze endocrinologice • Hiperparatiroidism primar: adenom paratiroidian unic, hiperplazia difuză a glandelor paratiroide, carcinom; • Hiperparatiroidism terțiar; • Secreție ectopică de PTH; • Hipertiroidism; • Boala Addison.	**Tumori maligne sau boli hematologice** • Carcinoamele de sân, pulmonare (scuamoase), cap și gât (scuamoase), rinichi, vezică, ovar, col uterin, uter și ocazional în tumori neuroendocrine; • Alte tumori cu determinări secundare osoase; • Mielom multiplu.
Medicamentoase • Supradozaj al vitaminei D; • Vitamina A; • Diuretice tiazidice; • Litiu; • Aport excesiv de calciu (sindrom lapte-alcaline sau sindrom Burnett).	**Altele** • Boli granulomatoase: sarcoidoză, tuberculoză; • Imobilizare de lungă durată; • Hipercalcemie hipocalciurică familială benignă.

5.5.1.3. Diagnostic

Diagnosticul hipercalcemiei se poate face pe baza algoritmului de mai jos (adaptat după[10]).

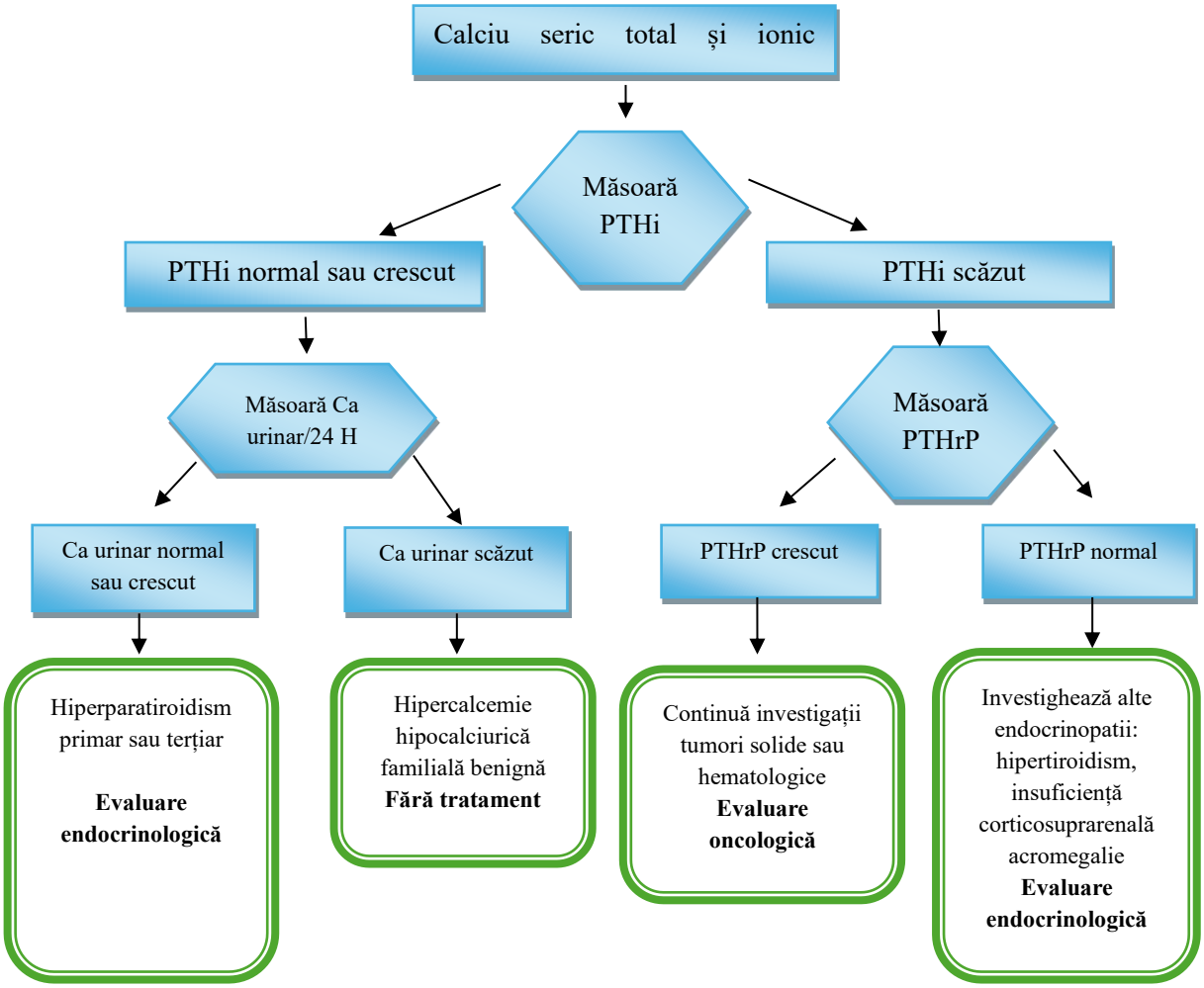


Figura 5.5.1. Algoritm de diagnostic hipercalcemie

Hiperparatiroidismul

Hiperparatiroidismul primar este o patologie endocrină relativ frecventă caracterizată prin creșterea calcemiei asociată cu o valoare crescută a PTH. Cauza este prezența unui adenom al glandei paratiroide (în 80-85% solitar) sau hiperplazia glandei paratiroide. Pentru investigare se recomandă dozarea PTH, a calciului urinar pe 24 ore și ecografie.[2]

Hiperparatiroidismul secundar apare secundar hipertrofiei glandelor paratiroide ce se dezvoltă în mod secundar hipocalcemiei din boala cronică de rinichi sau deficitul de vitamina D. Calcemia este normală sau scăzută, iar valorile PTH sunt crescute.[2,10]

Hiperparatiroidismul terțiar apare la pacienții cu hiperparatiroidism secundar de lungă durată ce dezvoltă hiperplazie paratiroidiană cu o secreție aparent autonomă a PTH. Se caracterizează prin calcemie și fosfatemie crescute, precum și o valoarea mult mărită a PTH.[10]

Neoplazia endocrină multiplă (MEN) 1 și 2A sunt sindroame genetice rare care se pot manifesta și prin hiperparatiroidism primar alături de celelalte elemente caracteristice ale fiecăruia. Diabetul zaharat și modificarea glicemiei bazale apar mai frecvent la cei cu MEN1 și sunt asociate cu hiperparatiroidism necontrolat.[11]

Hipercalcemia malignă poate apărea cel mai frecvent prin 2 mecanisme: (1) mediată de producerea de PTHrP care mimează efectele renale și osoase ale PTH endogen, de aceea PTHi este supresat și (2) secundară lizei osoase extensive.[12]

5.5.1.4. Tratament

Obiectivele tratamentului hipercalcemiei sunt: (1) reducerea rapidă a valorii serice a calciului și (2) tratarea cauzei (a bolii de bază).

Reducerea calciului se poate realiza în 3 moduri:

- inhibarea reabsorbției osoase,
- creșterea excreției urinare a calciului
- scăderea absorbției intestinale.

Modalitatea de reducere se alege în funcție de nivelul seric și de cauza hipercalcemiei.[2,3]

HIPERCALCEMIE UȘOARĂ

În general NU necesită tratament specific, dar se recomandă evitarea factorilor agravanți:[3]

- Repaus prelungit la pat sau inactivitate;
- O dietă bogată în calciu (>1000 mg/zi);
- Suplimente de calciu sau multivitamine care conțin calciu;
- Suplimente de vitamina D în doze mai mari de 800 UI/zi;
- Diuretice tiazidice;
- Carbonat de litiu;
- Depleție volemică.

Dacă pacientul este simptomatic se poate utiliza schema de tratament de la hipercalcemia moderată, în special dacă pacientul este spitalizat (Figura 5.5.2).

HIPERCALCEMIE MODERATĂ

Poate necesita tratament, mai ales în cazul în care rata de creștere a calciului este una crescută (a se vedea mai jos).

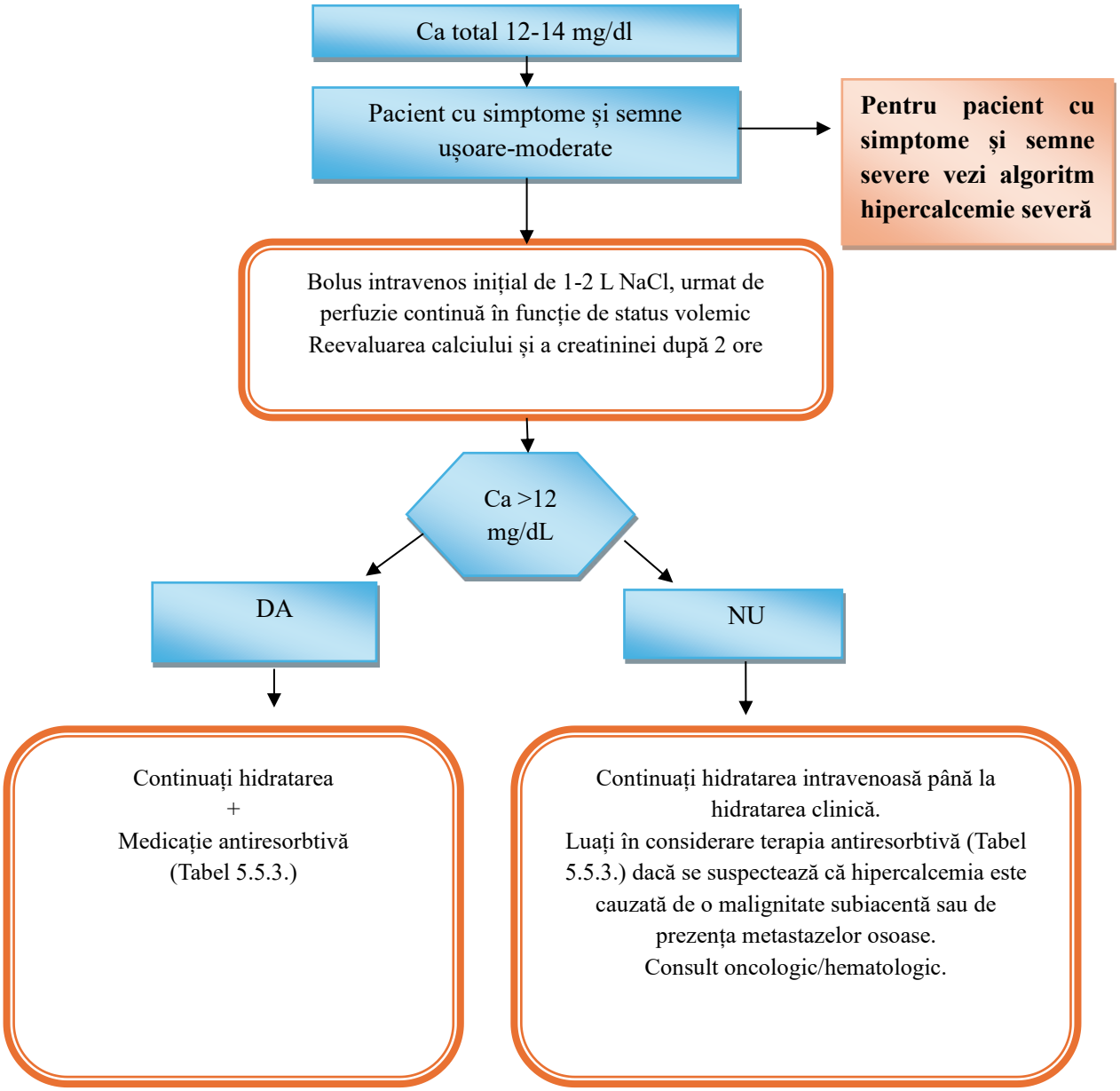


Figura 5.5.2. Algoritm de tratament hipercalcemie moderată (adaptat după [13])

HIPERCALCEMIE SEVERĂ

În cazul hipercalcemiei severe, prima linie de tratament în urgență o reprezintă administrarea de *soluție salină izotonă împreună cu calcitonină și bisfosfonați intravenos*.[2,3,13]

Pacientul cu hipercalcemie acută acuză greață, vărsături, poliurie, poate fi obnubilat sau comatos, iar clinic prezintă semne de deshidratare. Tratamentul de urgență este reprezentat de:

- *Rehidratare cu sol. NaCl 0,9%* minim 4-6 litri în prima zi de tratament (rapid 1-2 L NaCl 0,9%, apoi 100-200 mL/h până la euvolemie, ajustate în funcție de statusul volemic și funcția cardiacă), apoi 3-4 litri în următoarele zile;
- *Bisfosfonați intravenos*: acidul zoledronic 4 mg doză unică are indicație pentru hipercalcemia indusă de tumori; pamidronat (acid pamidronic) 60-90 mg perfuzat în soluție salină 0,9% sau în soluție de glucoză timp de 2-4 ore. Concentrațiile se scad după 24-72 de ore și se mențin aproximativ 2 săptămâni.[14]
- *Calcitonina* poate fi administrată intravenos/subcutanat/intramuscular. În urgențe majore, 5-10 UI/kg sunt administrate intravenos în 500 mL ser fiziologic în 6 ore sau administrate lent

intravenos în 2-4 prize, dar perfuzia este rar utilizată din cauza duratei scurte de acţiune.[15] Mai frecventă este administrarea subcutanată de 4 UI/kg la 12 ore (maxim 8 UI/kg dacă răspunsul e inadecvat, pe o perioadă de maxim 48 de ore) în hipercalcemia malignă.[13]

- *Prednison* (30-60 mg/zi) este indicat doar în anumite situaţii (în mielomul multiplu, anumite limfoame, sarcoidoză şi/sau excesul de vitamină D).
- *Dializa* poate fi indicată la pacienţii gravi cu modificări ale stării de conştienţă, modificări ale ECG sau hipercalcemie severă refractară la alte tratamente (vezi Tabelul 5.5.3.).[16]

Algoritmul de tratament este prezentat în Figura 5.5.3, adaptat după[13].

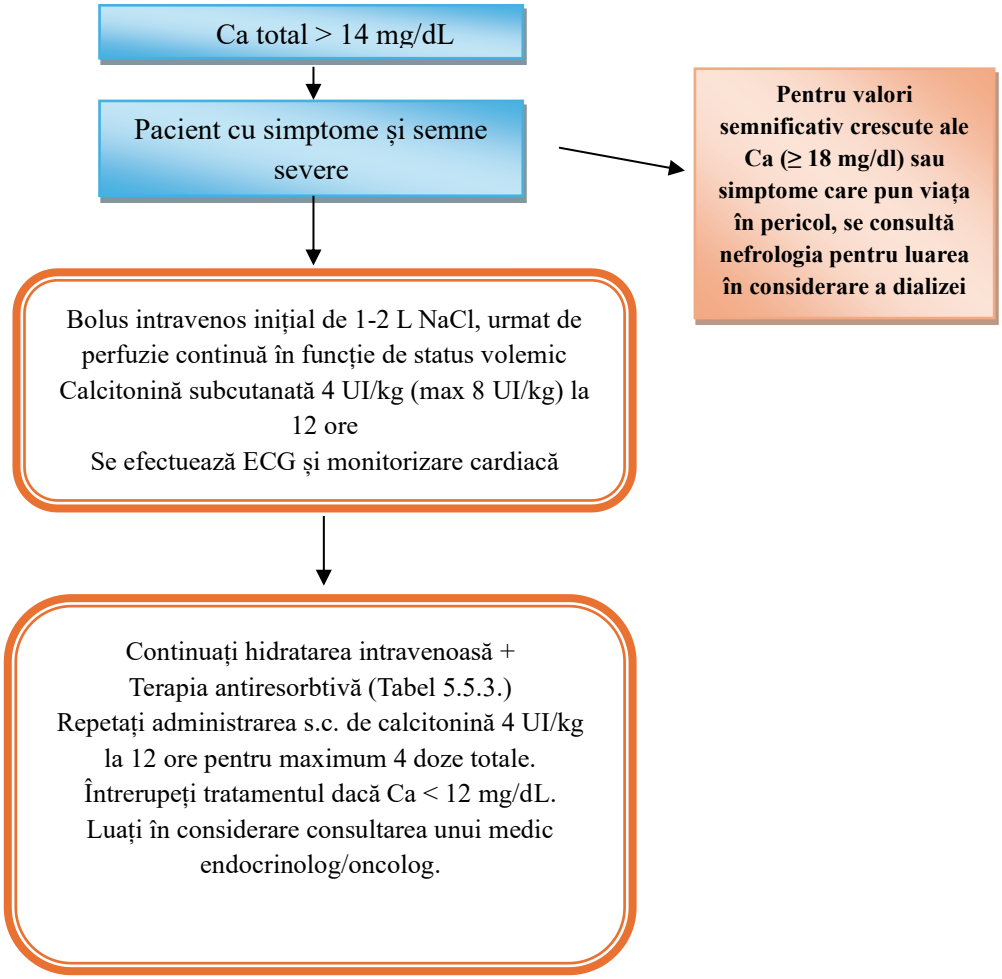


Figura 5.5.3. Algoritm de tratament hipercalcemie severă

Tabel 5.5.3 Tratamentul hipercalcemiei (adaptat după[3,10,13])

Tratament	Mod de acțiune	Debut acțiune	Durata de acțiune	Medicamente ce pot fi folosite
Pe termen scurt – în urgență				
Soluție salină izotonă	Restabilește volumul intravascular Crește excreția urinară de calciu	Ore	Pe durata perfuziei	NaCl 0,9%
Calcitonină	Inhibă resorbția osoasă (acționează pe osteoclaste) Promovează excreția urinară de calciu	4 – 6 ore	48 ore	Calcitoninum (somon) Miacalcic® Nylex®
Bisfosfonați	Inhibă resorbția osoasă (acționează pe osteoclaste)	24 - 72 ore	2 - 4 săptămâni	Acid zolendronic

Diuretic de ansă	Creşte excreția urinară de calciu (inhibă reabsorbția calciului la nivelul ansei lui Henle)	Ore	Pe durata administrării	Furosemid
Dializă	Îndepărtează calciul prin folosirea unui dializant cu o concentrație scăzută de calciu sau fără calciu	ore	Pe durata procedurii	
Pe termen lung – tratament cronic				
Glucocorticoizi	Scad absorbția intestinală a calciului	2 - 5 zile	Zile-săptămâni	Prednison
Denosumab	Inhibă resorbția osoasă	4 -10 zile	4 - 15 săptămâni	Denosumab Prolia®
Calciu mimetice	Agoniști ai receptorilor sensibili la calciu care reduc PTH	2- 3 zile	Pe durata administrării	Cinacalcet

5.5.2. Hipocalcemie

5.5.2.1. Manifestări clinice (simptome, semne)

- iritabilitate neuromusculară: parestezii, amorţeală perioralã, crampe şi/sau tetanie;
- simptome neuropsihice: anxietate, convulsii, stridor laringian, distonie şi psihoză;
- semne: Chvostek (la percuţia uşoară a nervului facial se contractă muşchii faciali ipsilaterali) şi Trousseau (la umflarea manşetei tensiometrului peste tensiunea sistolică timp de 3 minute se produce contracţia spastică a mâinii);
- cardiac: contractilitate musculară scăzută, ce se manifestă ca alungirea intervalului QT pe ECG.[2]

5.5.2.2. Etiologie

Tabel 5.5.3 Cauzele hipocalcemiei (adaptat după[2,17,18])

Endocrinologice • Hipoparatiroidism; - Postchirurgical; - Sindrom DiGeorge; - Idiopatic; • Deficit de vitamina D.	**Boala cronică de rinichi** **Diselectrolitemii** • Hipomagneziemie; • Hiperfosfatemie.
Medicamentoase • Calcitonina; • Bisfosfonați.	**Altele** • Rezistența la PTH (pseudohipoparatiroidism); • Pancreatita acută; • Malnutriție; • Malabsorbție (boala celiacă).

5.5.2.3. Diagnostic

Diagnosticul hipocalcemiei se poate face pe baza algoritmului de mai jos. Cele mai frecvente diagnostice pozitive sunt descrise în continuare.

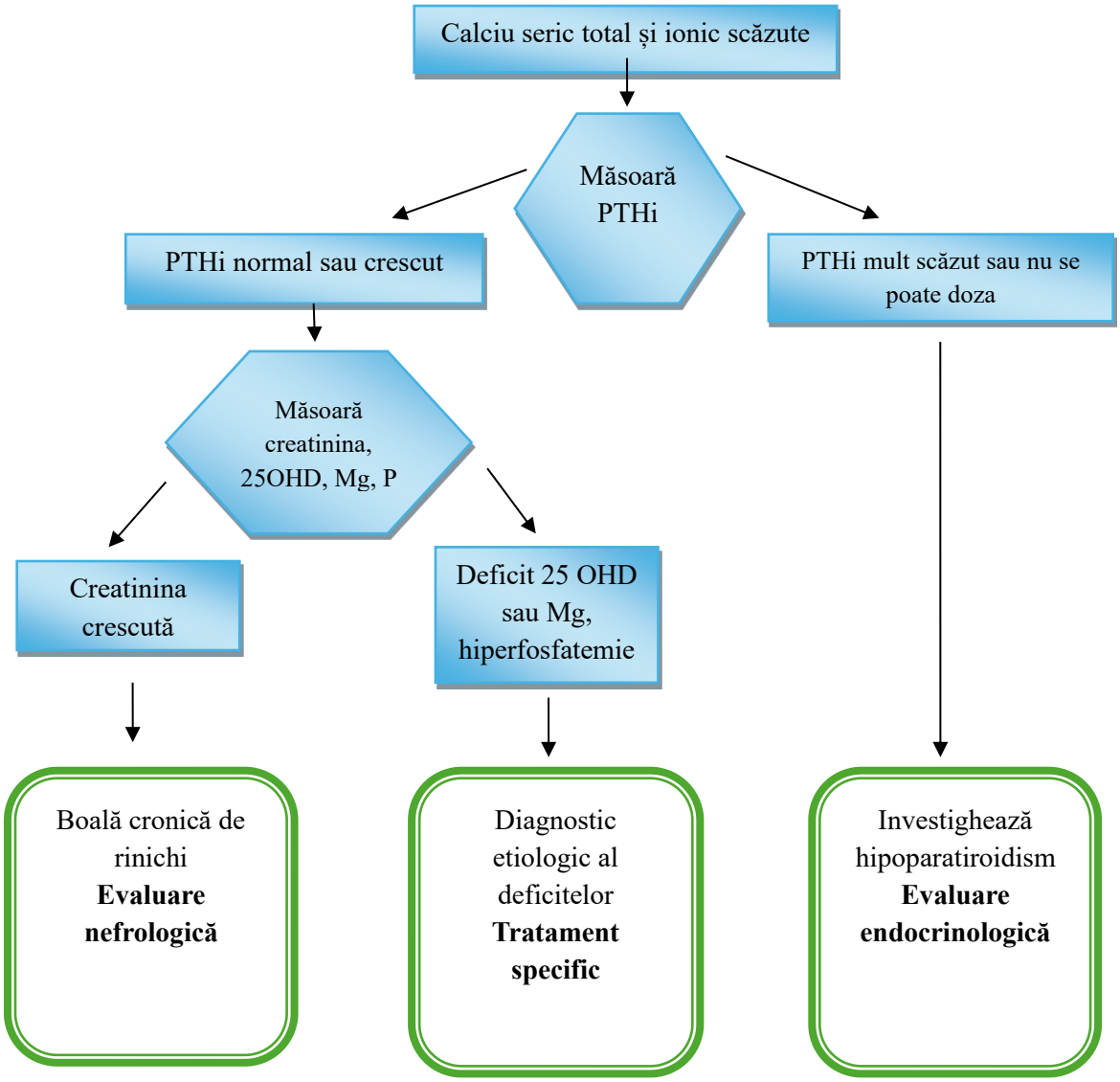


Figura 5.5.4. Algoritm de diagnostic hipocalcemie

Boala cronică de rinichi (BCR) este una din cauzele cele mai frecvente ale hipocalcemiei. Pe măsură ce rata de filtrare glomerulară scade, apare o deteriorare progresivă a homeostaziei mineralelor caracterizată prin creșterea fosfatului ca urmare a scăderii clearence-ului renal al acestuia. În plus, prin scăderea activității enzimatice a 1-α-hidroxilazei renale se reduce nivelul vitaminei D active (1,25-OH vitamina D). Hiperfosfatemia stimulează creșterea nivelului seric al FGF-23 (factorul de creștere al fibroblastelor), care are efect supresor asupra 1-α-hidroxilazei. Creșterea fosfatemiei și scăderea 1,25-OH vitamina D determină scăderea calcemiei. Secundar, apare stimularea producției de PTH la nivelul glandelor paratiroide (hiperparatiroidism secundar). Diagnosticul pozitiv se face pe baza prezenței hipocalcemiei asociat criteriilor KDIGO pentru BCR: scăderea RFGe sub 60 mL/min/1,73 m^2 timp de cel puțin 3 luni, creșterea raportului albumină/creatinină urinară peste 30 mg/g sau modificare imagistică sugestivă pentru BCR.[19]

Ghidul KDIGO recomandă monitorizarea metabolismului fosfocalcic:

- BCR G3a–G3b: calciul și fosfatul seric la fiecare 6–12 luni; PTH în funcție de nivelul inițial și de progresia bolii;
- BCR G4: calciul și fosfatul seric la fiecare 3–6 luni; PTH la fiecare 6–12 luni;
- BCR G5, inclusiv G5D: calciul și fosfatul seric la fiecare 1–3 luni; PTH la fiecare 3–6 luni.[19]

Hipoparatiroidismul idiopatic este o patologie autoimună rară și se poate asocia cu vitiligo, candidoză cutanată şi alte boli autoimune.[2,20] Cel mai frecvent (75% din cazuri) hipoparatiroidismul

apare după efectuarea intervențiilor chirurgicale la nivelul gâtului.[20,21] Diagnosticul pozitiv se face pe baza prezenței hipocalcemiei asociat unui nivel inadecvat de mic al PTHi. Un nivel sub 15 pg/mL al PTHi postoperator indică un risc crescut de hipoparatiroidism acut pentru care se începe tratamentul profilactic cu vitamina D și calciu per os - a se vedea Tabelul 5.5.4.[22]

5.5.2.4. Tratament

Pacientul cu ***hipocalcemie acută*** se prezintă cu spasm carpopedal, laringospasm, bronhospasm, convulsii, prelungirea intervalului QT. În această situație se administrează *1 sau 2 g de gluconat de calciu intravenos*, echivalent a 90 sau 180 mg de calciu elementar, în *50 mL de glucoză 5% sau ser fiziologic timp de 10 până la 20 de minute.* Se poate repeta după 10 până la 60 de minute, dacă este necesar, pentru ameliorarea simptomelor. Monitorizarea calciului se face inițial la 4-6 ore.[18,23]

La pacienții cu ***hipocalcemie persistentă***, tratamentul este continuat cu o *perfuzie lentă de calciu cu o soluție intravenoasă care conține 1 mg/mL de calciu elementar*. Soluția se prepară prin adăugarea a 11 g de gluconat de calciu (echivalent a 1000 mg de calciu elementar) în soluție salină normală sau glucoză 5% pentru a obține un volum final de 1000 mL. Se administrează la o rată inițială de perfuzie de 50 ml/oră (echivalent a 50 mg de calciu elementar/oră).[18]

Tabel 5.5.4 Tratamentul hipocalcemiei (adaptat după [2,18])

Tratament	Doză	Debut acțiune
Pe termen scurt - în urgență		
Gluconat de calciu 94 mg/mL	1 sau 2 g de gluconat de calciu intravenos, echivalent a 90 sau 180 mg de calciu elementar, în 50 mL de glucoză 5% sau ser fiziologic timp de 10 până la 20 de minute	imediat
Pe termen lung - tratament cronic		
Calciu oral (carbonat sau citrat)	1000-2000 mg/zi calciu elemental	Zile-săptămâni
Vitamina D Calcitriol	0,25 – 0,5 μg/zi inițial 0,5 - 2 μg/zi menținere	Zile-săptămâni
Alfacalcidol	0,25 μg/zi inițial 0,5 - 1 μg/zi menținere	Zile-săptămâni

Bibliografie:

1. Tonon CR, Silva TAAL, Pereira FWL, et al. A Review of Current Clinical Concepts in the Pathophysiology, Etiology, Diagnosis, and Management of Hypercalcemia. *Med Sci Monit*. 2022;28:e935821. Published 2022 Feb 26. doi:10.12659/MSM.935821

2. Gleason H, Reddy N, Levy MJ. Endocrinology. In: Feather A, Randall D, Waterhouse M, editors. Kumar and Clark's Clinical Medicine, 10th Ed, Elsevier; 2021. p 644-647.

3. Shane E, Berenson JR. Treatment of hypercalcemia. UpToDate [Internet]. 2025 [cited 2025 June 9]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypercalcemia.

4. Pagana KD, Pagana TJ, Pagana TN. *Mosby's Diagnostic & Laboratory Test Reference*. 14th ed. St. Louis, Mo: Elsevier; 2019.

5. Desgagnés N, King JA, Kline GA, Seiden-Long I, Leung AA. Use of Albumin-Adjusted Calcium Measurements in Clinical Practice [published correction appears in JAMA Netw Open. 2025 Mar 3;8(3):e256345. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.6345.]. *JAMA Netw Open*. 2025;8(1):e2455251. Published 2025 Jan 2. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.55251

6. Dominiczak MH. Bone metabolism and calcium homeostasis. In: Baynes JW, Dominiczak MH, editors. Medical Biochemistry 5th Ed, Elsevier; 2019
7. Reddy V. and Havale V. Prophylactic calcium and vitamin d supplementation to prevent hypocalcemia post-thyroidectomy. Academia Journal of Surgery 2020;3(1):128-131. https://doi.org/10.47008/ajs/2020.3.1.28
8. MSD manual.https://www.msdmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/electrolyte-disorders/hypocalcemia#Etiology_v8375800[Internet]. 2025 [cited 2025 July 22].
9. Motlaghzadeh Y, Bilezikian JP, Sellmeyer DE. Rare Causes of Hypercalcemia: 2021 Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(11):3113-3128. doi:10.1210/clinem/dgab504
10. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician*. 2003;67(9):1959-1966.
11. McCallum RW, Parameswaran V, Burgess JR. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) is associated with an increased prevalence of diabetes mellitus and impaired fasting glucose. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(2):163-168. doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02563.x
12. Donovan PJ, Achong N, Griffin K, et al (2015): PTHrP-mediated hypercalcemia: causes and survival in 138 patients. J Clin Endocrinol Metab.;100(5):2024-2029
13. The University of Texas MD Anderson Cancer Center. Acute hospital management of hypercalcemia. [Internet]. 2025 [cited 2025 July 22]. Available from: clin-management-hypercalcemia-web-algorithm - Adobe cloud storage
14. Rezumatul caracteristicilor produsului Acid zolendronic [Internet]. 2025 [cited 2025 June 9]. Available from:https://www.anm.ro/_/_RCP/RCP_11263_20.12.18.pdf
15. Rezumatul caracteristicilor produsului Calcitoninum [Internet]. 2025 [cited 2025 June 9]. Available from: https://www.anm.ro/_/EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/DCI/Calcitoninum%20somon.pdf
16. Basok AB, Rogachev B, Haviv YS, Vorobiov M. Treatment of extreme hypercalcaemia: the role of haemodialysis. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2017223772. Published 2018 Jun 4. doi:10.1136/bcr-2017-223772
17. Schafer AL, Shoback, D. Hypocalcemia: definition, etiology, pathogenesis, diagnosis and management. In: C. J. Rosen, editor. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 8th edition, John Wiley and Sons; 2013. p 572-578
18. Goltzman D. Treatment of hypocalcemia. UpToDate [Internet]. 2025 [cited 2025 June 15]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypocalcemia?search=hypocalcemia%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
19. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters [published correction appears in Kidney Int. 2017 Dec;92(6):1558. doi: 10.1016/j.kint.2017.10.001.]. *Kidney Int*. 2017;92(1):26-36. doi:10.1016/j.kint.2017.04.006
20. Khan AA, Guyatt G, Ali DS, et al. Management of Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2022;37(12):2663-2677. doi:10.1002/jbmr.4716
21. Khan S, Khan AA. Hypoparathyroidism: diagnosis, management and emerging therapies. *Nat Rev Endocrinol*. 2025;21(6):360-374. doi:10.1038/s41574-024-01075-8
22. Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, et al. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. *Thyroid*. 2018;28(7):830-841. doi:10.1089/thy.2017.0309

23. Turner J, Gittoes N, Selby P et al. Society for Endocrinology Endocrine Emergency Guidance: Emergency management of acute hypocalcaemia in adult patients. 2016; 5(5):G8-G8, https://doi.org/10.1530/EC-16-0056

Capitolul 5.6. Hiperfosfatemia și hipofosfatemia

Teodor Salmen, Ioana Bujdei Tebeică, Roxana Stoica

Date generale

Fosforul este un mineral esențial al fiziologiei organismului, prezent sub forme complexe în cristalele de hidroxiapatită din oase și mușchi, precum și în compoziția fluidelor intra-/ și extracelulare.[1]

Din punct de vedere *al absorbției*, predominant se face în jejun (în proporție de aproximativ 90%), prin transport activ – dependent de sodiu (co-transportorii tip IIb ai fosfatului sodiu-dependenți) și pasiv. În timp ce secreția se face predominant la acest nivel, excreția se produce preponderent la nivel renal.[1] *Excreția renală* este atât de eficientă la subiecții sănătoși încât echilibrul poate fi menținut doar cu o creștere minimă a concentrației serice de fosfor, chiar dacă aportul de fosfor este crescut până la 4000 mg/zi (130 mmol/zi).[2,3]

Homeostazia fosforului este direct influențată de distribuția receptorilor pentru vitamina D, ai factorului de creștere fibroblastică-23 (FGF23), parathormonului, precum și de homeostazia endocrină, reprezentată de calcitriol, parathormon (PTH) și fosfatonine.[4,5]

În privința rolurilor fosforului, se descriu atribute esențiale ale acestuia prin intervenția în:

- producerea ATP (adenozin trifosfat);
- funcție celulară;
- integritate osoasă;
- reglarea echilibrului acido-bazic.[1,2,3,4,5]

Valori normale ale fosfatemiei

Intervalul normal de referință este 2,5-4,5 mg/dL.

Dezechilibrele simptomatice sunt rare, dar pot fi fatale dacă nu sunt recunoscute la timp și tratate corespunzător.

Cauzele tulburărilor homeostaziei fosforului sunt multiple, diagnosticul diferențial necesitând inclusiv excluderea cauzelor de pseudohiperfosfatemie, precum și pseudohiperparatiroidism.[4,5]

5.6.1. Hipofosfatemia

5.6.1.1. Definiție

Hipofosfatemia reprezintă scăderea concentrației de fosfor sub limita inferioară a intervalului normal de referință (<2,5 mg/dL).[4]

5.6.1.2. Clasificare

Clasificarea hipofosfatemiei se face în funcție de severitate având la bază valorile fosfatului seric așa cum este prezentat în Tabelul 5.6.1.[5,6]

Tabelul 5.6.1. Clasificare hipofosfatemie[5]

UȘOARĂ	2,0-2,4 mg/dL
MODERATĂ	1,0-1,9 mg/dL
SEVERĂ	Sub 1,0 mg/dL

Forma severă a hipofosfatemiei, reprezentată de scăderea concetrației *sub 1 mg/dL* se asociază cu simptomatologie gravă, ce necesită intervenție terapeutică promptă, având risc vital.[4,5,6]

5.6.1.3. Etiologie

Etiologia este clasificată în funcție de mecanismul principal de scădere a fosforului, așa cum este sintetizat în Tabelul 5.6.2.[4,5,6,7,8]

Tabelul 5.6.2. Etiologia hipofosfatemiei în funcție de mecanismul principal[4,5,6,7,8]

Scăderea aportului sau absorbției	**Redistribuția intracelulară**
• alcoolism cronic; • diaree cronică; • sindroame malabsorbtive; • folosire îndelungată sau excesivă de antiacide care leagă fosfatul.	• realimentare după perioade de înfometare (inclusiv anorexia nervoasă); • nutriție parenterală completă; • hiperventilație cu alcaloză respiratorie; • tratament cu insulină, epinefrină, sau soluții de glucoză, fructoză, bicarbonat sau lactat intravenos
Excreție renală crescută prin pierderi renale	**Alte cauze**
• renunțare la consumul de alcool; • faza de diureză din arsurile extreme; • cetoacidoză diabetică; • terapie diuretică; • terapie marțială cu produse administrate intravenos (carboximaltoza ferică).	• vărsături; • hemodializă; • sindrom de realimentare, întâlnit la pacienții cu diverse cauze de malnutriție; • sindrom Fanconi.

De menționat este și afectarea metabolismului fosforului cu apariția hipofosfatemiei ce se asociază cu statusurile hiper-/ și euglicemice, ceea ce contribuie la creșterea insulinorezistenței. În cetoacidoza diabetică administrarea insulinei va determina pătrunderea glucozei intracelular, simultan cu deplasarea intracelulară a fosforului cu scopul de a crește producția de ATP. Astfel, apare scăderea fosfatemiei care este de cele mai multe ori asimptomatică.[5,6,7,8]

5.6.1.4. Manifestări clinice

Manifestările clinice se datorează scăderii nivelului de ATP (fosforul este un component important al acestuia) sau hipoxemiei tisulare care se asociază cu niveluri scăzute de 2-3-bisfosfoglicerat în hematii.[7,8]

Semnele și simptomele caracteristice sunt:[4,5,6,7,8]

- anorexie, astenie, fatigabilitate;
- parestezii, fasciculații musculare, mialgii;
- slăbiciune musculară, care poate evolua către insuficiență respiratorie;
- scăderea reflexelor osteotendinoase;
- tulburări de conștiență - confuzie, tremurături, comă;
- hemoliză;
- disfuncție cardiacă, prin:
  - scăderea contractilității;
  - creșterea presiunii tele-diastolice de umplere ventriculară;
  - posibilă cardiomiopatie congestivă.

De asemenea, hipofosfatemia cronică și severă predispune la apariția disfagiei, dizartriei, precum și a encefalopatiei, prin mielinoliză pontină, dar și a altor elemente clinice, precum dispneea, prin afectarea contractilității diafragmatice, rabdomioliza și chiar infecții cu diverse localizări (prin alterarea fagocitozei și chemotaxiei leucocitare), precum și a hemoragiilor secundare afectării structurii și funcției plachetare.[6,7,8,9,10]

5.6.1.5. Evaluare și diagnostic

Evaluarea hipofosfatemiei se face prin algoritmul din Figura 5.6.1. (adaptat după [3])

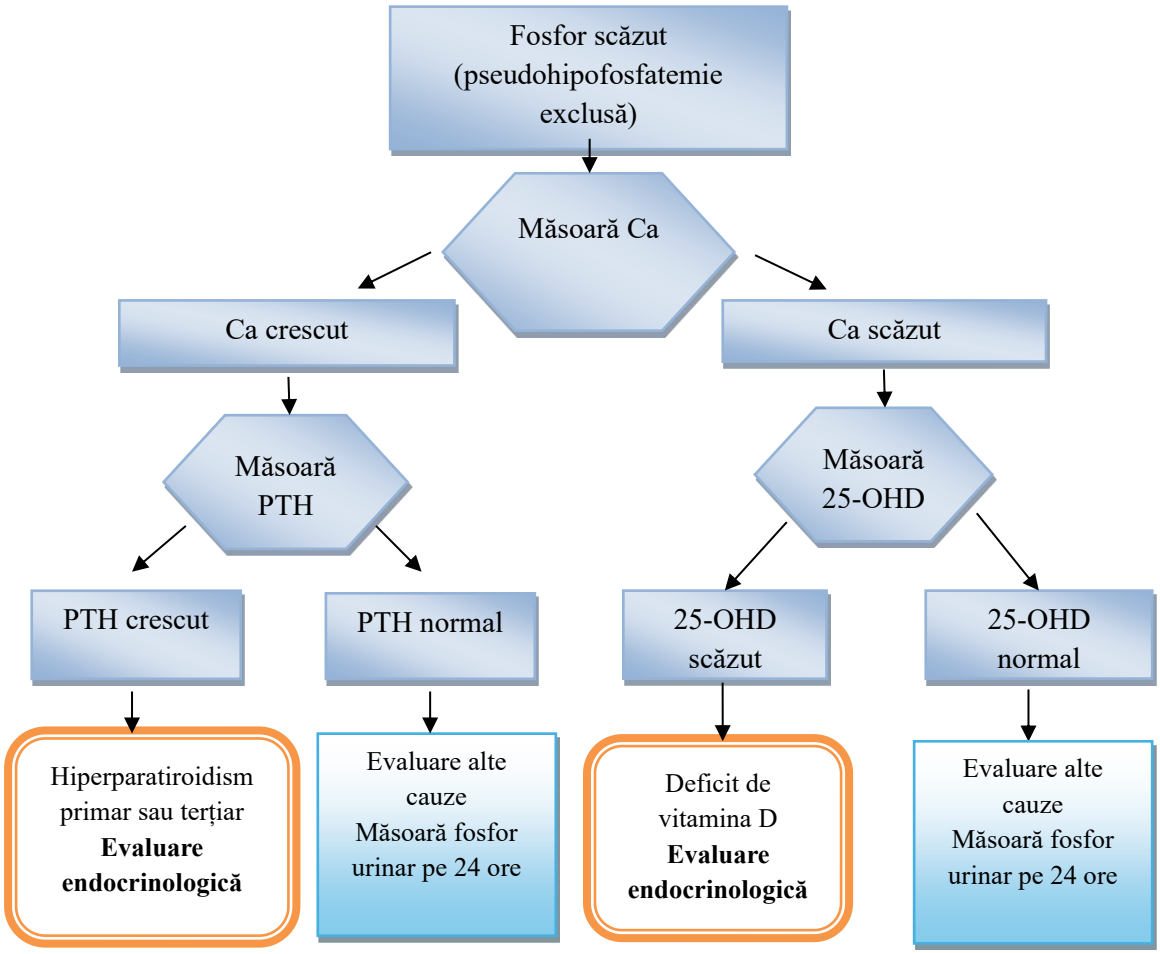


Figura 5.6.1. Evaluare hipofosfatemie (adaptat după[3])

Hipofosfatemia falsă (pseudohipofosfatemia) poate apărea în anumite contexte clinice și trebuie exclusă pentru a evita testarea și tratamentul inutil al hipofosfatemiei. De obicei, este cauzată de paraproteine (mielom multiplu sau alte gamapatii monoclonale) sau medicamente (amfotericină lipozomală, doze mari de manitol intravenos) care interferă cu testul de fosfat.[3]

Excreția de fosfat inadecvat de mare (excreția urinară de fosfat peste 100 mg/zi) indică o pierdere renală de fosfat la pacienții cu hipofosfatemie. Aceasta se datorează de obicei hiperparatiroidismului, activității crescute a fosfatoninelor (în special FGF23) sau disfuncției generalizate a tubulilor proximali (sindrom Fanconi). Toate aceste afecțiuni reduc absorbția fosfatului la nivelul tubulilor renali prin diminuarea activității cotransportorilor de sodiu-fosfat (NaPi-IIa și NaPi-IIc) în tubul proximal.[3]

Hipofosfatemia la pacienții cu *excreție urinară de fosfat pe 24 de ore sub 100 mg/zi* este de obicei cauzată fie de creșterea absorbției celulare (redistribuție internă) și/sau de absorbția intestinală redusă a fosfatului. Creșterea fosforului intracelular poate fi cauzată de perfuzii cu glucoză și/sau insulină (sindrom de realimentare sau tratamentul diabetului zaharat dezechilibrat) sau ca urmare a alcalozei respiratorii acute (hiperventilație).[3]

5.6.1.6. Tratament

Tratamentul hipofosfatemiei este prezentat în Figura 5.6.2.[3]

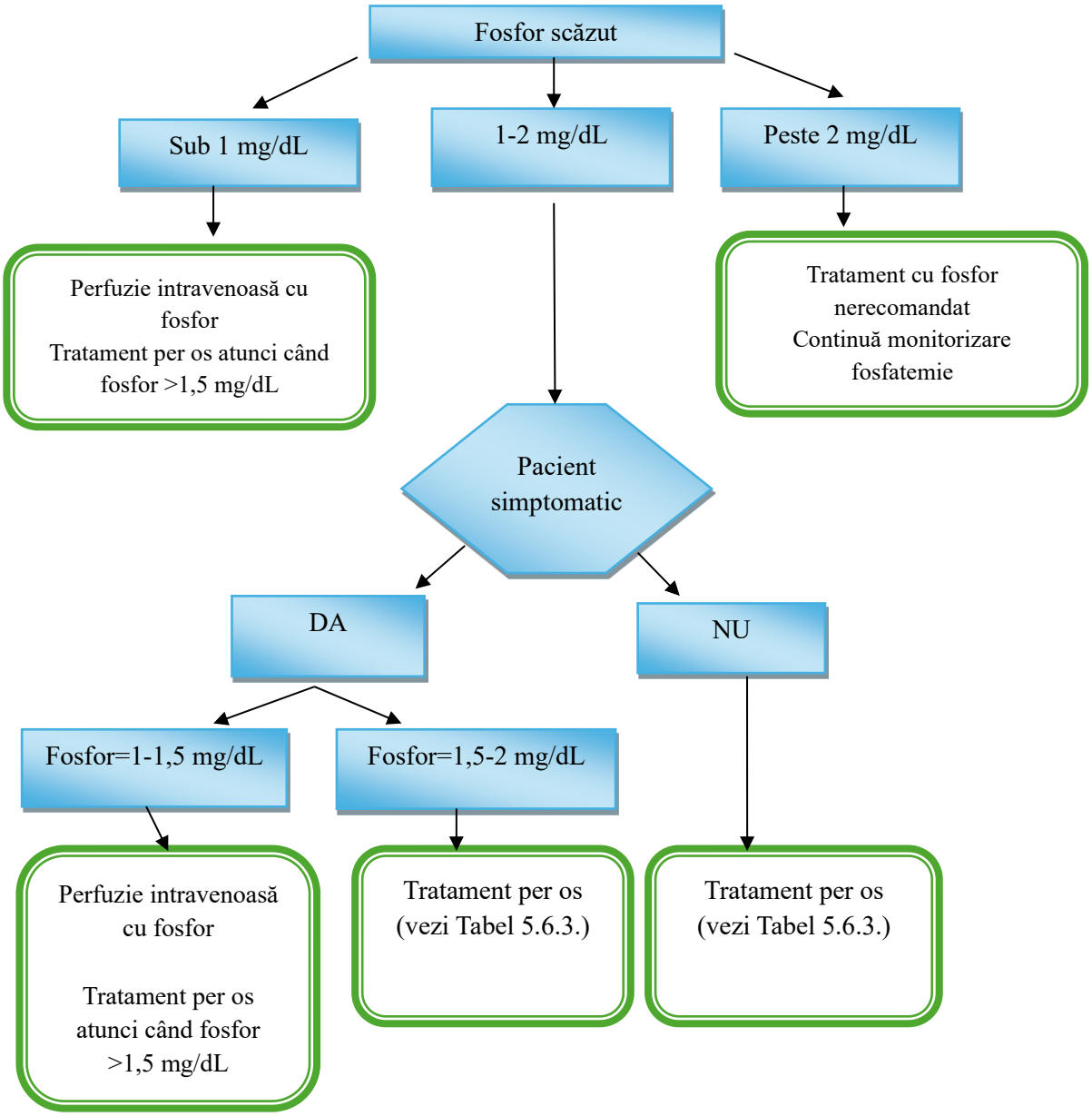


Figura 5.6.2. Tratament hipofosfatemie

Fosfatul intravenos este disponibil sub formă de fosfat de potasiu sau fosfat de sodiu. Fosfatul de potasiu furnizează aproximativ 1,5 mEq de potasiu pentru fiecare 1 mmol de fosfat. Pentru a preveni erorile de medicație, doza trebuie exprimată în mmol de fosfat și trebuie specificată sarea de sodiu sau de potasiu.[3]

Tabel 5.6.3 Tratament hipofosfatemie (adaptat după [3])

Fosfat oral:	**Fosfat intravenos:**
• Fosfor seric > 1,5 mg/dL (0,48 până la 0,64 mmol/L):1 mmol/kg de fosfor elementar (minimum 40 mmol și maximum 80 mmol) administrat în 3 până la 4 doze divizate pe parcursul a 24 de ore; • Fosfor seric 1,0 până la 1,5 mg/dL (0,32 până la 0,48 mmol/L): 1,3 până la 1,4 mmol/kg de fosfor elementar (până la un maxim de 100 mmol) administrat în 3 până la 4 doze divizate pe parcursul a 24 de ore; • Concentrația de fosfor seric trebuie reevaluată la 2 până la 12 ore după administrarea ultimei doze pentru a stabili dacă sunt necesare doze repetate.	• Fosfor seric ≥ 1,4 mg/dL (0,45 mmol/L): 0,2 mmol/kg administrat pe parcursul a 4 ore (până la o doză maximă de 20 mmol pentru dozarea inițială); • Fosfor seric 1,1 până la 1,3 mg/dL (0,36 până la 0,42 mmol/L): 0,3 mmol/kg administrat pe parcursul a 4 ore (până la o doză maximă de 30 mmol pentru dozarea inițială); • Fosfor seric ≤ 1 mg/dL (0,32 mmol/L): 0,4 mmol/kg administrat pe parcursul a 6 ore (până la o doză maximă de 50 mmol pentru dozarea inițială); • Concentrația de fosfor seric trebuie monitorizată la fiecare 6 ore după administrarea fosfatului intravenos.

5.6.2.Hiperfosfatemia

5.6.2.1. Definiție

Hiperfosfatemia reprezintă creșterea concentrației de fosfor peste limita superioară a intervalului normal de referință (> 4,5 mg/dL). [9,10,11,12]

5.6.2.2. Clasificare

Tabel 5.6.4. Clasificare hiperfosfatemie [9,10,11,12]

Ușoară	4,6-6,0 mg/dl
Moderată	6,1-8,0 mg/dl
Severă	Peste 8,0 mg/dl

5.6.2.3. Etiologie

Hiperfosfatemia are mai multe cauze, cea mai frecventă fiind reprezentată de *insuficiența renală*.

De asemenea, concentrații crescute se pot întâlni la pacienții cu emeză sau medicație laxativă sau exces de suplimente cu vitamina D, precum și tratament cu amfotericină B.

Tulburările endocrine secundare disfuncțiilor glandelor paratiroide, se pot și ele asocia cu reabsorbția fosforului, ceea ce determină apariția hiperfosfatemiilor. Foarte rar, hiperfosfatemiile pot avea și cauze genetice, fiind cunoscute și descrise în literatură și agregări familiale.[8,9,10,11,12]

În anumite situații, este necesară excluderea hiperfosfatemiei false (pseudohiperfosfatemie), asociate cu creșterea concentrațiilor de proteine (globuline - mielom multiplu), lipide și bilirubină serice.[9,10,11,12]

Cauzele hiperfosfatemiei în funcție de mecanismul principal sunt sintetizate în Tabelul 5.6.5. [9,10,11,12]

Tabelul 5.6.5. Cauzele hiperfosfatemiei [9,10,11,12]

Creștere de aport sau absorbție	**Redistribuție extracelulară**	**Scăderea excreției renale**	**Creșterea reabsorbției tubulare**
• terapia cu fosfat în exces; • exces de laxative sau clisme cu fosfat;	• sindrom de liză tumorală; • rănire prin strivire; • rabdomioliză.	• boală renală cronică stadiu final; • injurie renală acută oligurică; • insuficiență suprarenaliană.	• hipoparatiroidism; • acromegalie; • tratament cu bisfosfonați, cinacalcet; • inhibitori ai receptorilor FGF23; • calcinoză familială tumorală.

• toxicitate vitamina D.			

5.6.2.4. Manifestări clinice

Simptomele apar frecvent prin *hipocalcemie secundară (fosfatul leagă calciul → scăderea calciului seric).* În cazurile severe acute de hiperfosfatemie, hipocalcemia este secundară formării de săruri insolubile calciu-fosfatice.[8,9,10,11,12]

Semnele și simptomele caracteristice sunt: [8,9,10,11,12]

- hiperexcitabilitate neuromusculară (specifică hipocalcemiei)
  - amorțeli;
  - crampe musculare;
  - tetanie;
- depuneri de săruri de fosfat calcic în țesuturile moi
  - la nivel articular: parestezii articulare și durere;
  - la nivel tegumentar: prurit;
  - la nivel ocular: conjunctivită.

Manifestările clinice ale hiperfosfatemiei cronice includ și *calcificări la nivelul țesuturilor moi*, prurit, *rupturi de tendoane și calcificări ale arteriolelor* și capilarelor, cu apariția leziunilor necrotice tegumentare, aritmiilor, precum și sindroamelor coronariene acute și cronice. De asemenea, prin afectarea hematiilor, pot apărea elementele clinice ale *anemiei,* însoțite chiar de elemente biologice de *hemoliză*, prin creșterea fragilității eritrocitare, ce predispune la distrucția acestora.

Prin implicarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, precum și prin disfuncția endotelială produsă, hiperfosfatemia are efecte cardio-circulatorii marcante, reprezentate de apariția *hipertensiunii arteriale, a calcificărilor valvelor cardiace, precum și a hipertrofiei ventriculare stângi și a fibrozei miocardice.* [8,9,10,11,12]

La pacienții cu cetoacidoză diabetică, nivelurile de fosfat pot fi normale sau ușor crescute, transferul către mediul extracelular fiind stopat odată cu instituirea tratamentului substitutiv cu insulină și a reechilibrării hidroelectrolitice inițiale. Important de menționat este că hiperfosfatemia asociată stării acute hiperglicemice, se produce și la pacienții cu funcție renală indemnă. [8,9,10,11,12]

5.6.2.5. Evaluare și diagnostic

Vom aborda în continuare cea mai frecventă cauză de hiperfosfatemie la pacienții cu *diabet zaharat*, și anume *boala cronică de rinichi* (BCR).

Cantitatea filtrată de fosfor este de aproximativ 4 până la 8 g/zi (130 până la 194 mmol/zi). La o rată de filtrare glomerulară normală (RFG) doar 5 până la 20% din fosforul filtrat este excretat în mod normal, cea mai mare parte fiind reabsorbită în tubul proximal.

Reglarea fiziologică normală a *excreției renale de fosfat* depinde de următorii factori:[2,13,14,15]

● Fosfatemie – hiperfosfatemia poate diminua direct reabsorbția tubulară proximală a fosfatului prin suprimarea cotransportorilor de sodiu-fosfat din membrana luminală, care mediază reabsorbția fosfatului filtrat. Ghidul KDIGO recomandă monitorizarea metabolismului fosfocalcic în funcție de stadializare BCR (vezi capitol 5.5.);[16]

● PTH crește excreția de fosfat prin diminuarea activității cotransportorilor de sodiu-fosfat. Se dozează seric în funcție de stadializarea BCR, în suspiciunea de hiperparatiroidism;[16]

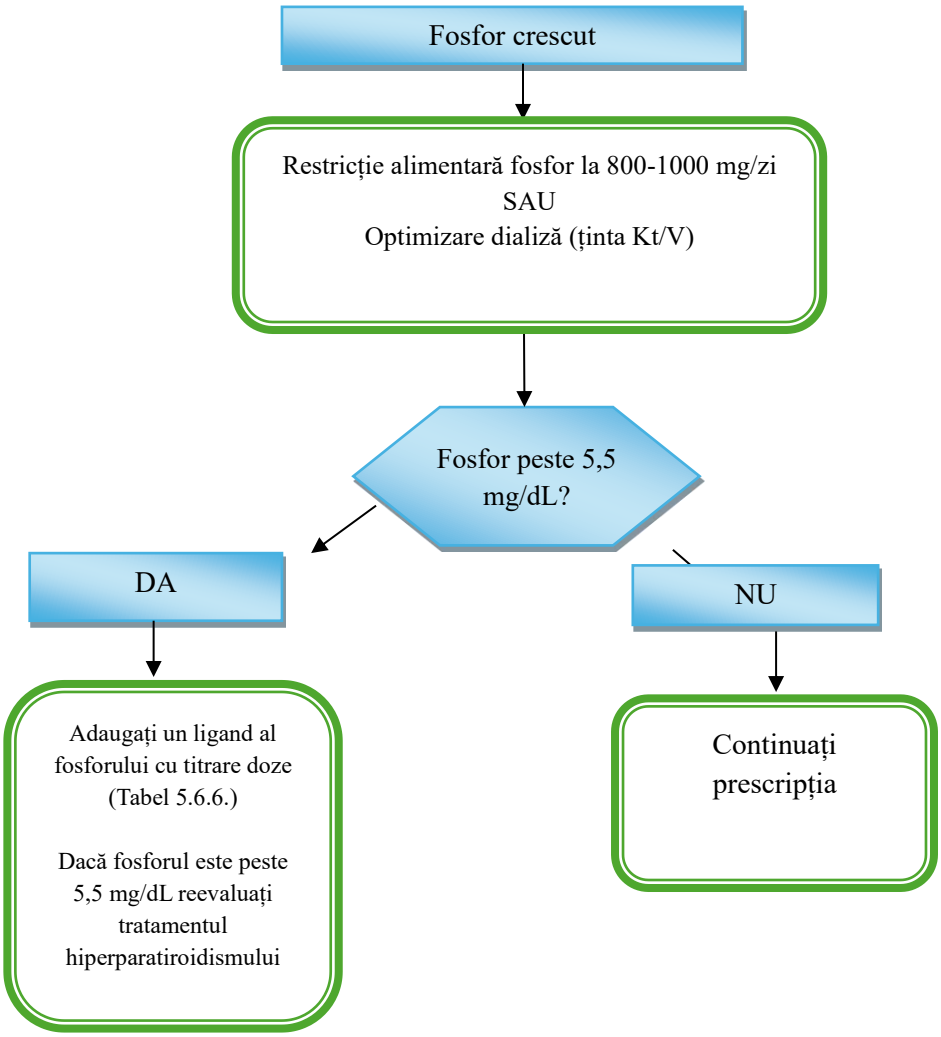
● Fosfatonine – FGF23 este principalul regulator hormonal al excreției urinare de fosfat. La fel ca PTH, FGF23 sporește excreția urinară de fosfat prin suprimarea expresiei luminale a cotransportorilor de sodiu-fosfat.[3] Se poate determina în ser, în special la pacienții cu osteomalacie indusă tumoral sau calcinoză familială tumorală.[3,16]

O reducere acută sau cronică a RFG va diminua inițial filtrarea și excreția de fosfat. Cu toate acestea, echilibrul fosfatului poate fi inițial menținut la acești pacienți prin scăderea reabsorbției

proximale de fosfat sub influența creșterii secreției de PTH și FGF23 (hiperparatiroidism secundar). Odată ce eRFG scade sub 20 până la 25 mL/min, se consideră că reabsorbția de fosfat este suprimată la maximum, iar excreția urinară poate face față aportului de fosfat. Astfel, apare hiperfosfatemia, crescând fosforul filtrat și restabilind echilibrul fosfatului (vezi capitol 5.5.).[2]

5.6.2.6. Tratament

Tratamentul hiperfosfatemiei la pacienții cu BCR este prezentat în Figura 5.6.3.[13,14,15,16,17]



Tabelul 5.6.6. Tratament hiperfosfatemie[13,14,15,16,17]

Categorie	**Medicamente**	**Mecanism**	**Doză**
Liganzi ai fosforului ce conțin calciu/chelatori*	Carbonat de calciu	Ionii de calciu se leagă de fosfatul alimentar în intestin cu formarea de săruri insolubile de fosfat de calciu; aceste săruri nu pot fi absorbite și sunt excretate prin fecale	1250 până la 3750 mg pe zi, în doze divizate, în timpul meselor
Liganzi ai fosforului ce NU conțin calciu	Sevelamer clorhidrat sau carbonat Lantan	Polimer cationic neabsorbabil care leagă fosfatul prin schimb ionic Element chimic din categoria pământurilor rare care leagă fosfor cu formare de complexe insolubile	800 până la 2400 mg de trei ori pe zi, în timpul meselor 500 până la 1000 mg de trei ori pe zi, în timpul meselor
Alte clase rar utilizate*	Hidroxid de aluminiu	Formarea de săruri insolubile sau complexe ce nu se pot absorbi intestinal	

	Citrat de calciu Nicotinamida Liganzi ai magneziului		

*Nu sunt recomandate la pacienți cu BCR

O meta-analiză ce a inclus 11 studii randomizate (4622 de pacienți) a raportat o mortalitate din orice cauză mai mică în rândul pacienților cu BCR tratați cu liganzi fără calciu (sevelamer sau lantan) comparativ cu liganzi pe bază de calciu (18,9% față de 21,6%; risc relativ de 0,78).[17] **Detalii legate de aceste terapii vor fi discutate la capitolul dedicat bolii cronice de rinichi.**

În concluzie, Tabelul 5.6.7 sumarizează diferențele principale dintre hipofosfatemie și hiperfosfatemie.

Tabel 5.6.7. Diferențe principale între hipofosfatemie și hiperfosfatemie

Caracteristică	**Hipofosfatemie**	**Hiperfosfatemie**
Nivel seric	< 2,5 mg/dL	> 4,5 mg/dL
Mecanism	Scădere aport, redistribuție sau pierderi	Creștere aport, redistribuție sau scădere excreție
Clinic		
Afectare neurologică	Confuzie, tremor sau comă	Tetanie sau parestezii
Afectare musculară	Slăbiciune, mialgii sau insuficiență respiratorie	Crampe sau fasciculații
Complicații	Cardiomiopatie sau hemoliză	Calcificări tisulare sau hipocalcemie

Bibliografie:

1. Boron WF, Boulpaep EL. Medical physiology, 2e updated edition e-book: with student consult online access. Elsevier health sciences; 2012 Jan 13.
2. Stubbs JR, Yu ASL.Overview of the causes and treatment of hyperphosphatemia. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-causes-and-treatment-of-hyperphosphatemia?search=hyperphosphatemia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 [Internet] [cited 2025 July 24]
3. Stubbs JR, Yu ASL. Hypophosphatemia: Evaluation and treatment. https://www.uptodate.com/contents/hypophosphatemia-evaluation-and-treatment?search=hypophosphatemia%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 [Internet] [cited 2025 July 24]
4. Copstead-Kirkhorn LE, Banasik JL. Study Guide for Pathophysiology-E-Book. Elsevier Health Sciences; 2013 Nov 22.
5. Felsenfeld AJ, Levine BS. Approach to treatment of hypophosphatemia. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(4):655-661. doi:10.1053/j.ajkd.2012.03.024
6. Fukumoto S. Phosphate metabolism and vitamin D. Bonekey Rep. 2014;3:497.
7. Christov M, Jüppner H. Phosphate homeostasis disorders. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018 Oct;32(5):685-706.
8. Leung J, Crook M. Disorders of phosphate metabolism. J Clin Pathol. 2019 Nov;72(11):741-747.
9. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Mao MA, Sakhuja A, Erickson SB. Admission hyperphosphatemia increases the risk of acute kidney injury in hospitalized patients. J Nephrol. 2018 Apr;31(2):241-247.
10. Leaf DE, Wolf M. A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hyperphosphatemia. Am J Kidney Dis. 2013 Feb;61(2):330-6.

11. Knoderer CA, Knoderer HM. Hyperphosphatemia in pediatric oncology patients receiving liposomal amphotericin B. J Pediatr Pharmacol Ther. 2011 Apr;16(2):87-91.
12. Martin KJ, González EA. Prevention and control of phosphate retention/hyperphosphatemia in CKD-MBD: what is normal, when to start, and how to treat? Clin J Am Soc Nephrol. 2011 Feb;6(2):440-6.
13. García Martín A, Varsavsky M, Cortés Berdonces M, Ávila Rubio V, Alhambra Expósito MR, Novo Rodríguez C, Rozas Moreno P, Romero Muñoz M, Jódar Gimeno E, Rodríguez Ortega P, Muñoz Torres M. Phosphate disorders and clinical management of hypophosphatemia and hyperphosphatemia. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed). 2020 Mar;67(3):205-215.
14. Zhou C, Shi Z, Ouyang N, Ruan X. Hyperphosphatemia and Cardiovascular Disease. Front Cell Dev Biol. 2021 Mar 4;9:644363.
15. Amanzadeh J, Reilly RF Jr. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. Nat Clin Pract Nephrol. 2006 Mar;2(3):136-48.
16. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters [published correction appears in Kidney Int. 2017 Dec;92(6):1558. doi: 10.1016/j.kint.2017.10.001.]. *Kidney Int*. 2017;92(1):26-36. doi:10.1016/j.kint.2017.04.006
17. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9900):1268-1277. doi:10.1016/S0140-6736(13)60897-1

Capitolul 5.7. Particularități la pacientul cu diabet

Viviana Elian , Anca Pantea Stoian

Tulburările electrolitice la pacientul cu diabet zaharat au o fiziopatologie multifactorială.

Hiperglicemia cronică induce poliurie și diureză osmotică, rezultând în pierderea de apă și electroliți, în special sodiu, potasiu și magneziu.

Deficitul secretor al insulinei și/sau rezistența la insulină contribuie suplimentar la hipopotasemie si hipomagneziemie prin scăderea transportului intracelular a acestor electroliți. Accentuarea hiperglicemiei până la apariția cetoacidozei sau stării hiperosmolare generează depleție importantă de potasiu (în special intracelular) și hipernatremie.

Tratamentul cu insulină care ajută la echilibrarea valorilor glicemice și remisia simptomatologiei hiperglicemiei poate induce hipopotasemie prin accelerarea captării intracelulare a glucozei și potasiului.[1,2]

Diabetul zaharat tip 2 se caracterizează prin dereglări electrolitice cu mediere hormonală, în care copeptina și arginin-vasopresina joacă roluri esențiale.[3,4,5] Persoanele cu DZ tip 2 prezintă concentrații plasmatice crescute de arginin-vasopresină și alterări ale căilor de transducție a semnalului insulinic, rezultând o captare glucidică diminuată la nivel adipocitar și modificări ale sensibilității la insulină și ale toleranței la glucoză. Copeptina, o peptidă derivată din pre-pro-vasopresină care corelează cu nivelurile de arginin-vasopresină, exercită un rol crucial în menținerea homeostaziei hidro-electrolitice.[5,6] Evidențele științifice recente indică implicarea *copeptinei* în patogeneza sindromului metabolic și a DZ tip 2, fiind recunoscută ca biomarker al insulinorezistenței.[7,8]

Pacientul cu diabet este în mod particular mai vulnerabil la *deshidratare*, în special prin diureză osmotică. Pe de altă parte, statusul hiperglicemic cronic poate determina dezechilibru electrolitic și la o încărcare renală crescută a excreției de glucoză, ceea ce poate altera reabsorbția fluidelor la nivel renal.[5,6] De asemenea, prezența unuia sau mai multor factori contributivi, cum ar fi aportul inadecvat de lichide, exercițiile fizice intense, temperaturile ridicate, consumul de alcool, diareea, bolile acute, febra, greața și vărsăturile, pot pune pacienții cu diabet la un risc semnificativ crescut de deshidratare și dezechilibru electrolitic.

Anumite terapii antidiabetice (metforminul, tiazolidindionele, sulfonilureele, SGLT-2i), pot provoca deficite lichidiene precum și tulburări electrolitice.

Prin urmare, consumul adecvat de lichide cu o compoziție electrolitică corectă este important pentru a preveni deshidratarea.[5,6,7]

Evaluarea deshidratării se poate face folosind diverse scale de determinare a gradului de deshidratare, precum scala World Health Organization (WHO), scala Gorelick (pentru pacienții pediatrici cu vârstă între 1 lună și 5 ani) sau scala clinică de evaluare a deshidratării. Acestea pot fi regăsite în tabelele 1, 2 si 3.[9,10]

Tabel 5.7.1.Scala clinică de evaluare a deshidratării (preluată și adaptată după [9,10])

Caracteristici	**SCOR 0**	**SCOR 1**	**SCOR 2**
Stare generală	Normală	Iritat, stare de nervozitate, însetat, letargic	Somnolență, transpirații reci, stare comatoasă
Tegumente și mucoase	Hidratate	Lipicioase	Uscate
Ochi	Normal	Ușor uscați	Deshidratați, înfundați în orbite

Lacrimi	Prezente	Reduse	Absente
Fiecare semn întâlnit este evaluat cu 0, 1sau 2 puncte, în funcție de severitate. Scor 0 = fără deshidratare (pierdere sub 3%), Scor 1-4 = deshidratare moderată (pierdere 3-6%) Scor 5-8 = deshidratare importantă/severă (pierdere >6%)			

Tabel 5.7.2. Scala WHO (preluată și adaptată după[9,10])

Scala WHO			
Caracteristici	Deshidratare ușoară	Deshidratare moderată	Deshidratare severă
Status mental	N	N/ușor iritat,obosit	Apatic,letargic, comatos
Sete	N/refuză hidratarea	N/dorință de hidratare	Absența setei/incapabil de a se hidrata
Alura ventriculară	N	N/ușor crescută	Tahicardie/Bradicardie (în cazuri severe)
Puls	N	N/ușor scăzută	Slab/nepalpabil
Respirație	N	N/accelerată	Slabă/profundă
Ochi	N	Deshidratați/înfundați în orbită	Deshidratați/înfundați sever în orbită
Lacrimi	N	Moderat scăzute	Absente
Gura/limba	Umede/hidratate	Deshidratate	Sever deshidratate
Umplerea capilară	N	Prelungită	Prelungită
Pliu tegumentar	Revenire instant	Revenire pliu ≤ 2 sec	Revenire pliu > 2 sec
Extremitățile	Calde	Reci	Reci/cianotice
Diureza	N/ușor scăzută	Scăzută	Scăzută/absentă

Tabel 5.7.3 .Scala Gorelick de evaluare a deshidratării (preluată și adaptată după[9,10])

Scala Gorelick		
Caracteristici		
Stare generală	Alertă	Apatic, letargic
Mucoase	Hidratate	Sever deshidratate
Pliu tegumentar/ Elasticitate tegumentară	Revenire instant	Leneș/revine greu > 2 sec
Respirație	N	Profundă și rapidă
Alura ventriculară	N	Tahicardie
Puls	N	Impalpabil
Umplerea capilară	N	Prelungită
Ochi	N	Sever adânciți în orbite
Lacrimi	Prezente	Absente
Diureza	N	Redusă/absentă
Scală de 4 puncte: ≥ 2 semne clinice (4 puncte); ≥ 5% modificare a greutății corporale; ≥ 3 semne clinice (4 puncte); ≥ 10% modificare a greutății corporale; scală de 10 puncte (toate semnele/simptomele); ≥ 3 semne clinice ≥ 5% modificare a greutății corporale; ≥ 7 semne clinice ≥ 10% modificare a greutății corporale.		

Evoluția către *nefropatia diabetică* poate amplifica dereglările electrolitice prin compromiterea funcției renale, rinichii reprezentând organele principale în reglarea homeostaziei ionice.

Complicațiile cardiovasculare (în special insuficiența cardiacă congestivă) pot precipita dezechilibrele electrolitice, în special disnatremiile. Medicamentele, cum ar fi diureticele de ansă sau tiazidice, suplimentele alimentare bogate în minerale și anumite medicamente antidiabetice (de ex.

sodium–glucose cotransporter-2 inhibitor - SGLT2i), pot modifica semnificativ concentrațiile serice ale electroliților, generând dezechilibre ionice complexe cu management terapeutic dificil.[11]

Hiponatremia este frecvent întâlnită la pacienții cu diabet dezechilibrat.

Hiperglicemia crește osmolaritatea plasmatică, ceea ce determină trecerea apei libere din celulă în compartimentul extracelular, astfel apare o hiponatremie de diluție (pseudohiponatremie). Pentru estimarea corectă a rezervei de sodiu în acest caz, trebuie folosită formula:[12]

Na corectat = Na determinat + (1.6*(Glicemia-100))/100

Hiperglicemia cronică poate induce hiponatremie și prin diureză osmotică. Excesul de glucoză este eliminat de rinichi în urină și atrage activ apa și sodiul care sunt eliminate în faza poliurică.[1]

Pacientul cu diabet zaharat asociază frecvent comorbidități care necesită medicație asociată; de ex: diureticele folosite în insuficiența cardiacă pot genera secundar pierdere de sodiu, amitriptilina folosită în neuropatia diabetică etc.[13]

Hipernatremia este mai puțin frecventă, dar poate fi întâlnită în starea hiperglicemică, hiperosmolară.

Hiperglicemia severă induce, prin poliurie, deshidratare; pierderea de apă este semnificativ mai importantă decât cea de sodiu, ceea ce duce secundar la hipernatremie.

Alte posibile cauze de hipernatremie la pacientul cu diabet zaharat sunt: deshidratarea, folosirea în exces a diureticelor, dereglarea mecanismului de sete (frecvent întâlnit la vârstnici), sau disfuncții endocrine asociate.[12]

Hipokalemia este frecventă în cetoacidoza diabetică, secundar pierderilor urinare și a celor digestive.

Urinar, potasiul este pierdut la nivel tubular o dată cu excreția betahidroxibutiratului, iar digestiv prin vărsături recurente și imposibilitatea hidratării adecvate.

Uneori, hipokalemia este mascată de migrarea potasiului din celulă în spațiul extracelular.[1]

Inițierea insulinoterapiei face ca glucoza să pătrundă împreună cu potasiul în celulă, într-un ritm accelerat, generând secundar hipokalemie.

În cazul cetoacidozei este absolut necesară suplimentarea cu potasiu, în special dacă valorile inițiale ale potasiului sunt normale sau ușor scăzute. De asemenea, la inițierea insulinoterapiei pentru pacienții sever dezechilibrați, este importantă determinarea nivelurilor potasiului, înainte și după, pentru a preveni o posibilă hipokalemie indusă iatrogen.[1,14]

Folosirea diureticelor, în special cele de ansă sau uneori și cele tiazidice, pot determina sau întreține hipokalemia.

Hiperkalemia apare în diabet secundar deficitului de insulină, acidozei, și a hiperosmolarității.

Dieta bogată în potasiu a pacientului diabetic și uneori folosirea suplimentelor alimentare pe bază de potasiu, pot induce hiperkalemia. De asemenea, medicațiile asociate de tipul inhibitorilor enzimei de conversie, blocanți ai receptorilor de angiotensină, sau a diureticelor economisitoare de potasiu, pot contribui la creșterea nivelurilor de potasiu. În cazul asocierii bolii renale diabetice, riscul apariției hiperpotasemiei crește exponențial, în special în stadiile avansate ale bolii prin afectarea mecanismelor de excreție.[1,2]

Hipomagneziemia - deși rar diagnosticată este frecvent întâlnită la pacientul cu diabet dezechilibrat.

Mecanismele apariției hipomagneziemiei includ creșterea excreției de magneziu prin diureză osmotică cu pierderi de magneziu, hiperfiltrarea glomerulară și diuretice sau mecanisme gastrointestinale cum ar fi scăderea absorbției intestinale a magneziului cauzată de mese bogate în grăsimi și sărace în fibre sau neuropatiei autonome diabetice.[15]

Scăderea secreției de insulină poate reduce TRPM6 (Transient Receptor Potential Cation Channel SM6) și poate contribui la scăderea nivelurilor de magneziu. Hipomagneziemia per se induce insulinorezistență.[16] De asemenea, hipomagneziemia poate fi cauzată și de medicația asociată, cum ar fi: diuretice, inhibitori de pompă de protoni, laxative, imunosupresie.

Hipocalcemia poate apărea la pacientul cu diabet asociat hipomagneziemiei sau secundar afecțiunilor asociate. Injuria renală acută sau boala cronică renală în stadii avansate asociază hiperfosfatemie cu hipocalcemie.[2]

Deficitul de vitamina D, frecvent întâlnit la pacientul cu diabet, induce scăderea absorbției de calciu la nivel intestinal și secundar hipocalcemie.

La pacientul cu diabet poate fi întâlnit hipoparatiroidismul sau scăderea sensibilității la acțiunea parathormonului, mecanism care generează secundar hipocalcemie.[2]

Hipercalcemia poate apărea la pacientul cu diabet în contextul deficitului secreției de insulină, a cetoacidozei sau acidozei metabolice renale sau deshidratării. De asemenea, în cazul asocierii hiperparatiroidismului primar sau secundar. Totuși incidența este scăzută.

Hiperfosfatemia apare la pacientul cu diabet în contextul bolii cronice renale în stadii avansate (G4-G5) când excreția fosfatului scade ducând la acumulare. Hiperfosfatemia poate fi agravată de modificarea metabolismului vitaminei D și de hiperparatiroidismul secundar bolii renale.[1]

Hipofosfatemia poate apărea secundar diurezei osmotice cu excreție de fosfați generată de hiperglicemia severă sau prelungită. De asemenea inițierea insulinoterapiei în cetoacidoza diabetică poate genera trecerea fosfatului din spațiul extracelular în spațiul intracelular și scăderea implicită a nivelurilor circulante.[2]

Bibliografie:

1. Jennifer Wyckoff and Martin J. Abrahamson Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglycemic State in Joslin's Diabetes Mellitus Fourteenth Edition Lippincott Williams and Wilkins 2005, 887-991
2. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Diabetes mellitus and electrolyte disorders. World J Clin Cases. 2014 Oct 16;2(10):488-96. doi: 10.12998/wjcc.v2.i10.488. PMID: 25325058; PMCID: PMC4198400.
3. Bankir L, Bichet DG, Morgenthaler NG. Vasopressin:physiology, assessment and osmosensation. J Intern Med 2017;282(4):284–297.
4. Balanescu S, Kopp P, Gaskill MB, et al. Correlation of plasma copeptin and vasopressin concentrations in hypo-, iso-, and hyperosmolar States. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(4):1046–1052.
5. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, et al. Diabetes mellitus and electrolyte disorders. World J Clin Cases 2014;2(10):488–496.
6. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, et al. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. Clin Chem 2006;52(1):112–119.
7. Saleem U, Khaleghi M, Morgenthaler NG, et al. Plasma carboxy-terminal provasopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2009;94(7):2558–2564.
8. Zhu FX, Wu HL, Tu KS, et al. Serum levels of copeptin are associated with type 2 diabetes and diabetic complications in Chinese population. J Diabetes Complications 2016;30(8):1566–1570.
9. Lacey J, Corbett J, Forni L, et al. A multidisciplinary consensus on dehydration: definitions, diagnostic methods and clinical implications. Ann Med 2019;51(3-4):232–251.
10. Falszewska A, Szajewska H, Dziechciarz P. Diagnostic accuracy of three clinical dehydration scales: a systematic review. Arch Dis Child 2018;103(4):383–388

11. Dhondup T, Qian Q. Acid-Base and Electrolyte Disorders in Patients with and without Chronic Kidney Disease: An Update. Kidney Dis (Basel). 2017 Dec;3(4):136-148. doi: 10.1159/000479968. Epub 2017 Oct 5. PMID: 29344508; PMCID: PMC5757582.
12. Parmar S, Singh S, Singh G. Role of hyperglycemia in the pathogenesis of Na±/K±disturbance. *Int J Res Med Sci*. 2016;4(4):1167–1171. doi:10.18203/2320-6012.ijrms20160803
13. Eshetu B, Worede A, Fentie A, Chane E, Fetene G, Wondifraw H, Shimelis M, Girma M, Hadgu R, Demeke K, Fasil A. Assessment of Electrolyte Imbalance and Associated Factors Among Adult Diabetic Patients Attending the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Ethiopia: A Comparative Cross-Sectional Study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023;16:1207-1220. doi.org/10.2147/DMSO.S404788
14. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. Med Clin North Am. 2017 May;101(3):587-606. doi: 10.1016/j.mcna.2016.12.011. PMID: 28372715; PMCID: PMC6535398.
15. Waanders F, Dullaart R, Vos M, et al. Hypomagnesaemia and its determinants in a contemporary primary care cohort of persons with type 2 diabetes. *Endocrine*. 2020;67(1):80–86. doi:10.1007/s12020-019-02116-3
16. Kostov, K. Effects of Magnesium Deficiency on Mechanisms of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes: Focusing on the Processes of Insulin Secretion and Signaling. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 1351. https://doi.org/10.3390/ijms20061351

Capitolul 5.8. Algoritmi practici de corecție și monitorizare

Viviana Elian, Anca Pantea Stoian

Acest capitol prezintă, în mod sistematic, modalitățile de gestionare a tulburărilor electrolitice pe baza protocoalelor de îngrijire și tratament al bolnavului critic, cu accent pe abordarea standardizată, monitorizarea continuă și corecția simultană a multiplelor dezechilibre electrolitice. Principalele cauze ale tulburărilor electrolitice, semnele și simptomele acestora precum și posibilele complicații întâlnite frecvent la pacienții aflați în stare critică sunt sumarizate în tabelul 5.8.1.

Tabel 5.8.1. Principalele cauze, semne, simptome și complicații ale diselectrolitemiilor la pacientul critic (după [1,3])

Cele mai frecvente cauze ale principalelor tulburări electrolitice				
	Hipernatremia	Hiponatremia	Hiperpotasemia	Hipopotasemia
	Diureză osmotică datorată hiperglicemiei	Hiperglicemie (trebuie calculat sodiul corectat)	Boală acută sau cronică de rinichi	Diaree
	Alimentație enterală bogată în proteine	Diuretice	Inhibitori RAAS	Exces laxative
	Diabet insipid	Insuficiență cardiacă	Acidoză tubulară renală	Vărsături
	Hiperaldosteronism (primar)	Ciroză hepatică		Diuretice
	Infuzie de lichide hipertonice	Sindrom nefrotic		Acidoză tubulară
		Aport lichide hiposodate		Dializă
		Pierdere non-renală de sodiu		Hipomagneziemie
		SIADH		
Semne și simptome				
	Sete	Greață	Crampe musculare	Parestezii
	Febră	Vărsături	Slăbiciune musculară	Crampe musculare
	Modificări senzoriale	Cefalee	Modificări ale ECG-ului	Slăbiciune musculară
	Convulsii	Diplopie		Modificări ale ECG-ului
	Deficite neurologice focale	Tulburări echilibru		
	Hiperventilație	Convulsii		
Complicații				
	Micșorare a celulelor cerebrale	Edem cerebral	Paralizii	Aritmie
	Hemoragie intracraniană		Tulburări de ritm/Aritmii	Paralizie
	Tromboză a sinusului dural			Ileus
	Demielinizare osmotică			Insuficiență respiratorie cauzată de slăbiciune a mușchilor respiratori
	Edem cerebral (în cursul terapiei)			Rabdomioliză
				Intoleranță la glucoză
				Nefropatie hipokaliemică

Legendă: SIADH-Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic, RAAS - sistemul renină-angiotensină-aldosteron

5.8.1 Hipovolemia

5.8.1.1. Tratamentul Bazat pe Severitate

1. Șocul Hipovolemic Critic (Clasa IV)

Tratament imediat de urgență:

- Resuscitarea masivă: cristaloide + produse sanguine simultan;[1,2,3,4]
- Protocolul de transfuzie masivă;[5,6,7]
- Considerarea vasopresoarelor **numai** dacă TAS < 60 mmHg;[5,6,7,8]
- Intervenția chirurgicală de urgență pentru controlul hemoragiei;[1,3,5,6,7,8,9]

Tipuri de soluții și doze:

- Cristaloide: 2-4 L rapid în prima oră (40-60 mL/kg):
  - Ringer lactat: 1-2 L bolus în 15-30 minute;
  - Soluție salină 0,9%: 1-2 L bolus în 15-30 minute;[3,5,6,7,8,9]
- Produse sanguine: protocolul 1:1:1 imediat: concentrat eritrocitar: 2-4 unități rapid, plasmă proaspăt congelată: 2-4 unități, trombocite: 1 unitate aferezică;[1,2,3,4,6,8]
- Vasopresoare (doar după resuscitarea volemică):
  - Norepinefrină: 0,05-2 µg/kg/min i.v.;
  - Vasopresină: 0,01-0,04 unități/min i.v.[9]

2. Hipovolemia Severă (Clasa III)

Tratament agresiv:

- Resuscitarea rapidă: 2-3 L cristaloide în prima oră;
- Accesul vascular multiplu (periferice + central dacă necesar);
- Prepararea pentru transfuzie urgentă;
- Vasopresoare **doar** dacă resuscitarea volemică eșuează.[1,6,7,8,9]

Tipuri de soluții și doze:

- Cristaloide izotone: 30-40 mL/kg în prima oră:
  - Ringer lactat: 500-1000 mL bolus în 15-20 minute;
  - Soluție salină 0,9%: 500-1000 mL bolus în 15-20 minute;
  - Repetarea la fiecare 15-30 minute după evaluare.[1,2,3,4,5,6]
- Prepararea transfuziei: Cross-match pentru 4-6 unități CE sau Tip O Rh negativ dacă este urgență extremă;
- Evitate: soluțiile hipotone (Glucoză 5%, Soluție salină 0,45% sau 0,25%).

3. Hipovolemia Moderată (Clasa II)

Tratament:

- Soluții cristaloide izotonice: 1-2 L rapid (30 mL/kg);
- Opțiuni: soluție salină fiziologică (sol. NaCl 0,9%) sau Ringer lactat;
- Monitorizarea după fiecare bolus de 500 mL;
- Evaluarea necesității de transfuzie.[1,2,3,4,5,6]

Tipuri de soluții și doze

- Cristaloide izotone: 20-30 mL/kg în prima oră:
  - Ringer lactat: 500 mL bolus în 20-30 minute;
  - Soluție salină 0,9%: 500 mL bolus în 20-30 minute;
  - Bolusuri repetate de 250-500 mL în funcție de răspuns.[1,2,3,4,5,6]
- Alternative (dacă cristaloidele nu sunt disponibile) :

- Albumină 5%: 250-500 mL în 30 minute;
- Gelatină (doar temporar): 250-500 mL în 30 minute.[1,2,3,4,5,6]

Monitorizare

- Semnele vitale la fiecare 15 minute;
- Diureza orară;
- Răspunsul clinic la tratament.[3]

4. Hipovolemia Ușoară (Clasa I)

Tratament

- Lichide orale (dacă tolerate);
- Soluții izotone i.v.: 500 mL pe 30 minute;
- Monitorizarea răspunsului clinic;
- Tratamentul cauzei subiacente.[1,2,3]

Tipuri de soluții și doze

- Prima alegere - oral (dacă se tolerează):
  - Apă: 500-1000 mL pe oră;
  - Soluții de rehidratare orală: 200-400 mL la fiecare 15 minute.[3,4,5,6]
- Cristaloide i.v. (dacă nu se tolerează oral):
  - Ringer lactat: 250-500 mL în 30-60 minute;
  - Soluție salină 0,9%: 250-500 mL în 30-60 minute;
  - Total: 10-20 mL/kg în prima oră[3,4,5,6]
- Soluții de menținere (după stabilizare):
  - Adulți: 25-30 mL/kg/zi;
  - Soluție salină 0,45% + glucoză 5% pentru menținere.[1,2,3]

5.8.2 Hiponatremia (detalii pot fi regăsite și în capitolul 5.3.)

Evaluarea severității și a duratei

1. Severitate:

- Ușoară: 130-134 mmol/L (mEq/L);
- Moderată: 125-129 mmol/L (mEq/L);
- Severă: < 125 mmol/L (mEq/L).[1,3,6]

2. Durată:

- Acută: < 48 ore;
- Cronică: ≥ 48 ore sau necunoscută.[1,4,7]

Algoritmul de tratament

1. Hiponatremia simptomatică severă (convulsii, comă, simptome neurologice severe)

- Tratament imediat: soluție salină hipertonă 3% i.v. (soluție salină 0,9% + NaCl 5,85%);
- Obiectiv: creșterea sodiului seric cu 4-6 mmol/L (mEq/L) în prima oră;
- Dozare: 100-150 ml soluție salină 3% în 20-40 minute cu repetare la nevoie;
- Monitorizare: verificarea natremiei la fiecare 2 ore;
- Limitare: corecția cu 1,5 mEq/L/h și 12 mEq/L în primele 24 ore sau rezoluția simptomelor;
- Tratament asociat: furosemid i.v., sau tolvaptan în euvolemie sau hipervolemie.[1,3,6,10,11,12,13,14,15]

2. Hiponatremie moderat-severă

- Tratament: soluție salină hipertonă 3% i.v. (soluție salină 0,9% + NaCl 5,85%), adaptată în funcție de deficitul de Na^+;
- Obiectiv: creșterea sodiului seric cu 5-10 mEq/L în primele 24h;
- Monitorizare: verificarea sodiului la fiecare 2-4 ore;

- Tratament asociat: furosemid i.v., sau tolvaptan în euvolemie sau hipervolemie, limitarea aportului de apă, uree.[1,3,6,7]

3. Hiponatremie ușoară

- Restricție lichide: 1-1,5 L/zi;
- Tratament cauză subiacentă;
- Tratament asociat: demeclociclină, diuretice de ansă sau antagoniști ai receptorilor vasopresinei (vaptani - tolvaptan).[1,4,5,6,7]

Considerații generale

- Atenție: scăderea rapidă a nivelului de sodiu are un impact negativ semnificativ asupra simptomelor; hiponatremia acută (care apare în decurs de 48 de ore) poate provoca simptome mai severe decât hiponatremia cronică;
- Monitorizarea atentă a nivelului seric de sodiu este crucială în timpul tratamentului, în special în cazurile de hiponatremie cronică, pentru a evita o corecție prea rapidă;
- Tratamentul trebuie adaptat fiecărui pacient în parte, ținând cont de severitatea și durata hiponatremiei, precum și de prezența afecțiunilor preexistente sau co-existente.[1,2,3,4,5,6,7,8,9,10]

5.8.3 Hipernatremia (detalii pot fi regăsite și în capitolul 5.3.)

Evaluarea inițială

1. Evaluarea severității:

- Ușoară: 146-149 mmol/L (mEq/L);
- Moderată: 150-159 mmol/L (mEq/L);
- Severă: ≥ 160 mmol/L (mEq/L)[1,3,6,7]

2. Evaluarea statusului volemic:

- Hipovolemică (cea mai frecventă);
- Euvolemică;
- Hipervolemică.[1,3,6,7]

3. Calcularea deficitului de apă liberă:

- Deficitul de apă liberă = 0,6 × greutate (kg) × [(Na^+/140)-1]

Tratament în funcție de debut:

1. Hipernatremia acută

- Tratament imediat: soluție salină hipotonă 0,45% i.v. (soluție salină 0,9% + apă distilată) sau glucoză 5%;
- Obiectiv: scăderea sodiului seric la 145 mEq/L în 24 h;
- Monitorizare: verificarea natremiei la fiecare 12 ore;
- Limitare: corecția cu 0,5-1 mEq/L/h în primele 24 h.[1,4,5,6,7]

2. Hipernatremia cronică

- Tratament: apă per os sau soluție salină hipotonă 0,45% i.v. (soluție salină 0,9% + apă distilată) sau glucoză 5% i.v.;
- Obiectiv: scăderea sodiului seric la 145 mEq/L în 48-72 h;
- Monitorizare: verificarea natremiei la fiecare 12 ore;
- Limitare: corecția cu maxim 0,5 mEq/L/h.[1,4,5,6,7]

Tratament în funcție de statusul volemic:

3. Hipernatremia hipovolemică

- Primul pas: restabilirea volumului intravascular cu soluție salină izotonă 0,9%;
- Apoi: înlocuirea deficitului de apă liberă cu lichide hipotone: soluție salină hipotonă 0,45% i.v. (soluție salină 0,9% + apă distilată) sau glucoză 5% i.v.;

- Rata: corecția sodiului cu 0,5-1 mEq/L/oră (max. 8-10 mEq/L/24 h);
- Tratamentul cauzei.[1,4,5,6,7]

4. Hipernatremia euvolemică

- Tratament: înlocuirea apei libere;
- Cale: orală (preferată) sau glucoză 5% i.v.;
- Tratament asociat în funcție de etiologie.[1,5,6,7]

5. Hipernatremia hipervolemică

- Tratament: îndepărtarea excesului de Na cu diuretice de ansă;
- Hemodializă în cazurile severe;

Pediatric: corecție mai precaută (maxim 0,5 mEq/L/h).[2,5,6,7,11]

Considerații generale

- Investigați cauza hipernatremiei pentru a aplica tratamentul adecvat;
- Determinați dacă starea pacientului este de hipovolemie, hipervolemie ori euvolemie;
- Corectați hipernatremia lent pentru evitarea schimburilor rapide de fluide și potențialelor complicații;
- Monitorizați regulat nivelurile serice de sodiu și ajustați tratamentul în consecință;
- Enterală sau parenterală: luați în considerare calea de administrare a fluidelor adaptată stării pacientului și de capacitatea de toleranță a aportului oral;
- Hipernatremia cronică presupune gestionarea pe termen lung și necesită abordarea cauzei subiacente și monitorizarea continuă.[1,2,3,4,5,6,7,8,9,10]

5.8.4 Hipopotasemia (detalii pot fi regăsite și în capitolul 5.4.)

Clasificarea:

- Ușoară: 3,0-3,4 mmol/L (mEq/L);
- Moderată: 2,5-2,9 mmol/L (mEq/L);
- Severă: < 2,5 mmol/L (mEq/L).[2,4,5,6,7]

Algoritmul de tratament:

1. Hipopotasemia severă sau simptomatică

- Tratament imediat: soluție de clorură de potasiu (KCl) 7,45% i.v., adăugată într-o soluție perfuzabilă; ***Soluția KCl 7,45% nu se administrează direct pe venă*.** Aceasta se va administra diluată într-o soluție perfuzabilă (preferabil sol. NaCl 0,9%)
- Ritm: 10 mmol/h K^+ (maxim 20 mmol/h), adăugat într-o soluție perfuzabilă;
- Monitorizare: verificarea K^+ la fiecare 2-4 ore.[2,5,6,7]

2. Hipopotasemia moderată

- Tratament: clorură de potasiu (KCl) soluție, pulbere sau tablete *per os* (po); soluție de clorură de potasiu (KCl) 7,45% i.v., adăugată într-o soluție perfuzabilă, dacă nu se poate administra p0;
- Doza orală: 80-100 mmol/zi, în doze divizate;
- Doza: cel mult 10 mmol/h, dacă este necesar, adăugată într-o soluție perfuzabilă;
- Monitorizare: verificarea K^+ la fiecare 6-12 ore. [2,5,6,7]

3. Hipopotasemia ușoară

- Tratament: preferabil, potasiu tablete sau pulbere *per os* (po); soluție de clorură de potasiu (KCl) 7,45% i.v., adăugată într-o soluție perfuzabilă, dacă nu se poate administra po;
- Doza orală: 40-80 mmol/zi, în doze divizate
- Monitorizare: verificarea K^+ zilnic;
- Forme: KCl (pentru alcaloză), K-citrat (pentru acidoză).[1,3,4,5,6]

Considerații speciale:

- Hipomagneziemia concomitentă: duce la hipopotasemie refractară și trebuie corectată;
- Insuficiența renală: Folosirea dozelor mai mici și monitorizarea atentă a potasiului seric;
- Pacienții cardiaci: ținta $K^+ > 4,0$ mmol/L (mEq/L).[2,4,5,6,7]

Considerații generale

- Hipopotasemia ușoară: Poate fi gestionată prin modificări ale dietei și monitorizare;
- Hipopotasemie moderată până la severă: adesea necesită suplimentarea cu potasiu, fie oral, fie intravenos și monitorizarea atentă a nivelului de potasiu. Dacă sunt prezente modificări sau simptome ECG: necesită tratament prompt și agresiv cu potasiu intravenos, adăugat într-o soluție perfuzabilă;
- Este foarte important să fie identificată cauza hipopotasemiei pentru a preveni recurența.[1,2,3,4,5,6,7,8,9,10]

5.8.5 Hiperpotasemia (detalii pot fi regăsite și în capitolul 5.4.)

Clasificarea:

- Ușoară: 5,0-5,9 mmol/L (mEq/L);
- Moderată: 6,0-6,9 mmol/L (mEq/L);
- Severă: ≥ 7 mmol/L (mEq/L).[2,5,7]

Algoritmul de tratament:

1. Hiperpotasemia severă sau modificări ECG

- *Stabilizarea membranei:*
  - Tratament: gluconat de calciu i.v.;
  - Doza: gluconat de calciu 10%, 10 mL, în 50–100 mL soluție salină 0,9% sau glucoză 5-10%;
  - Monitorizare: ECG după 5 minute;
  - Se repetă bolusul dacă modificările ECG persistă.[1,2,5,6,7]
- *Deplasarea potasiului în celule:*
  - Glucoză tamponată cu insulină: 10 unități insulină în 50 g glucoză (se vor folosi soluții glucozate cât mai concentrate) în 15-30 min;
  - Albuterol sau Salbutamol 10 mg în nebulizator în 15 min;
  - Bicarbonat de sodiu 50 mmol (mEq) în 5 minute.[1,2,5,6,7]
- Eliminarea potasiului din organism:
  - Chelatori de potasiu: patiromer 8,4-25,2 g/zi sau ciclosilicat de sodiu și zirconiu 10-30 g/zi;
  - Furosemid 20-100 mg i.v. în funcție de RFGe;
  - Hemodializa pentru cazurile severe.[1,2,5,6,7]

2. Hiperpotasemia moderată

- La fel ca cea severă, dar considerarea urgenței bazată pe contextul clinic;
- Poate să nu necesite calciu dacă nu sunt modificări ECG.[1,2,4,6,7]

3. Hiperpotasemia ușoară

- Chelatori de potasiu: patiromer 8,4-25,2 g/zi sau ciclosilicat de sodiu și zirconiu 10-30 g/zi;
- Diuretice de ansă: furosemid 20-100 mg;
- Glucoză tamponată cu insulină: 10 unități insulină în 50 g glucoză;
- Scăderea aportului de potasiu și întreruperea medicamentelor care îl cresc.[1,2,4,5,6,7,8,9]

5.8.6 Hipocalcemia (detalii pot fi regăsite și în capitolul 5.5.)

Clasificarea în funcție de valoarea calciului total:

- Ușoară: 8,0-8,5 mg/dL;
- Moderată: 7,5-8,0 mg/dL;
- Severă: < 7,5 mg/dL.[1,2,4,5,6,7]

Algoritmul de tratament:

1. Hipocalcemia simptomatică severă (tetanie, convulsii, laringospasm)

- Tratament imediat: gluconat de calciu 1 g bolus i.v., apoi 3-4 g i.v. lent în 50-150 mL soluție salină 0,9% sau glucoză 5%;
- Monitorizare: frecvență cardiacă, TA, calcemie la fiecare 4-6 ore;
- Asociat corecția hipomagneziemiei: sulfat de magneziu 1-2 g i.v.[1,2,4,5,6,7]

2. Hipocalcemia moderată

- Tratament: gluconat de calciu 1-2 g i.v. în 50-150 ml soluție salină 0,9% sau glucoză 5% în 30-60 minute;
- Oral: carbonat de calciu 1-2 g calciu elemental/zi per os;
- Monitorizare: calcemie la 24 h.[1,2,7,8,9,10,11,12,13,14,15]

3. Hipocalcemia ușoară asimptomatică

- Tratament: carbonat de calciu 1-2 g calciu elemental/zi per os;
- Vitamina D: dacă este deficitară (ergocalciferol sau colecalciferol);
- În hipoparatiroidism: calcitriol 0,25-2 μg BID + suplimentare cu calciu.[2,7]

5.8.7 Hipercalcemia (detalii pot fi regăsite și în capitolul 5.5.)

Clasificarea în funcție de valoarea calciului total:

- Ușoară: 10,5-12 mg/dL;
- Moderată: 12-14 mg/dL;
- Severă (criza hipercalcemică): > 14 mg/dL.[6,7,8,15]

Algoritmul de tratament:

1. Hipercalcemia severă

- Tratament imediat: 1-2 L soluție salină 0,9% i.v. bolus, apoi 150-300 mL/oră;
- Apoi:
  - Calcitonină: 4 unități/kg subcutanat la fiecare 12 ore (max. 48-72 ore);
  - Bifosfonați: acid zoledronic 4 mg i.v. în 15-60 minute;
  - Hidrocortizon 200–400 mg/zi 3–4 zile, apoi Prednison 10–20 mg/zi, 7 zile.[6,7,8]
- Monitorizare: ECG, monitorizare cardiacă, calcemie;
- Hemodializă la nevoie.[1,2,4,5,6,7]

2. Hipercalcemia moderată

- Tratament: 1-2 L soluție salină 0,9% i.v. bolus;
- Bifosfonați: acid zoledronic 4 mg i.v. în 15-60 min sau pamidronat 60-90 mg i.v. în 2-6 h;
- Denosumab 120 mg s.c. (pentru cazurile refractare);
- Monitorizare: ECG, calcemie, creatinină la fiecare 24 ore.[1,2,4,5,6,7]

3. Hipercalcemia ușoară

- Hidratare: lichide per os;
- Abordarea cauzei subiacente.[7,8]

Considerații generale

Calciul ionizat este forma fiziologic activă.

Nivelurile de calciu seric pot fi afectate de nivelurile de albumină, astfel încât se poate calcula un nivel de calciu corectat pentru a ține cont de acest lucru.
Clasificarea hipercalcemiei sau hipocalcemiei este întotdeauna interpretată în contextul tabloului clinic general al pacientului, inclusiv simptomele, istoricul medical și alte constatări de laborator.[10,11,12,13,14,15]

5.8.8 Hipofosfatemia (detalii pot fi regăsite și în capitolul 5.6.)

Tratamentul hipofosfatemiei depinde de severitate și de cauza care a determinat-o. În cazurile ușoare, se poate gestiona prin modificări ale dietei și suplimente orale de fosfat, în timp ce cazurile severe pot necesita terapie intravenoasă de substituție a fosfatului.[12,13]

Clasificarea

Valorile normale ale fosfatemiei, la adulți, sunt considerate între 2,5 – 4,5 mg/dL. La copii, valoarea normală este între 4 -7 mg/dL. Hipofosfatemia se clasifică în:

- Ușoară: 2,0-2,4 mg/dL;
- Moderată: 1-1,9 mg/dL;
- Severă: < 1 mg/dL.[5,6,7]

Algoritmul de tratament:

1. Hipofosfatemia severă (< 1,0 mg/dL) sau simptomatică

- Tratament: 15–45 mEq fosfat de sodiu sau potasiu i.v. în 100–250 mL soluție salină 0,9%;
- Doza: 0,08 - 0,16 mEq/kg în 6 ore;
- Monitorizare: verificarea fosfatului, calciului la fiecare 6 ore.[3,5,6]

2. Hipofosfatemia moderată și ușoară

- Tratament: 1000-2000 mg/zi oral preferat dacă este tolerat;
- Doza i.v.: dacă nu poate lua per os, folosirea ratelor mai mici decât în cea severă.[3,5,6,10]

5.8.9 Hiperfosfatemia

Copiii și adolescenții au niveluri normale de fosfat mai ridicate, hiperfosfatemia la adulți fiind definită în general peste 8 mg/dL.[10,11,12,13]

Clasificarea:

- Ușoară: 4,6-6,0 mg/dL;
- Moderată: 6,1-8,0 mg/dL;
- Severă: > 8,0 mg/dL.[3,5,6,10,11]

Algoritmul de tratament:

1. Hiperfosfatemia acută severă (> 8,0 mg/dL)

- Tratament imediat: soluție salină 0,9% i.v. pentru îmbunătățirea excreției renale;
- Hemodializă: pentru cazurile severe;
- Agenți de legare a fosfatului:
  - Sevelamer 800-1600 mg TID cu mesele;
  - Acetat de calciu 1334-2001 mg TID cu mesele;
  - Carbonat de lantan 500-1000 mg TID cu mesele.[3,4,5,6,7,10,11]

Considerații generale:

- Abordarea dietetică: limitarea consumului de alimente bogate în fosfați (carne, carne de pasăre, pește, lactate, nuci, fasole și alimente procesate);
- Utilizarea lianților de fosfați:
  - Pe bază de calciu: carbonatul de calciu și acetatul de calciu formează complexe insolubile cu fosfatul în intestin;
  - Fără calciu: clorhidratul de sevelamer, carbonatul de sevelamer și carbonatul de lantan sunt alternative care leagă fosfatul fără a crește nivelurile de calciu.
- Eliminarea excesului de fosfat poate fi necesară în cazuri severe precum pacienții cu insuficiență renală. Tipul de supleere renală aleasă (hemodializă - HD, CAPD, APD) și frecvența sa poate interfera cu eliminarea fosforului;
- Abordarea bolii cronice de rinichi sau a hiperparatiroidismului secundar conform recomandărilor;
- Evaluarea regulată a nivelului seric de fosfat, calciu, parathormon și produsul Ca x P, dar și a tratamentului.[12,13]

Bibliografie:

1. Hoorn EJ, Tuut MK, Hoorntje SJ, van Saase JL, Zietse R, Geers AB. Dutch guideline for the management of electrolyte disorders--2012 revision. Neth J Med. 2013 Apr;71(3):153-65. PMID: 23712815.
2. Bulloch, M.N., Cardinale-King, M., Cogle, S. *et al.* Correction of Electrolyte Abnormalities in Critically Ill Patients. *Intensive Care Res* **4**, 19–37 (2024). https://doi.org/10.1007/s44231-023-00054-3
3. Mekontso Dessap A, AlShamsi F, Belletti A, De Backer D, Delaney A, Møller MH, Gendreau S, Hernandez G, Machado FR, Mer M, Monge Garcia MI, Myatra SN, Peng Z, Perner A, Pinsky MR, Sharif S, Teboul JL, Vieillard-Baron A, Alhazzani W; European Society of Intensive Care Medicine. European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2025 clinical practice guideline on fluid therapy in adult critically ill patients: part 2-the volume of resuscitation fluids. Intensive Care Med. 2025 Mar;51(3):461-477. doi: 10.1007/s00134-025-07840-1. Epub 2025 Mar 31. PMID: 40163133.
4. Lee JW. Fluid and electrolyte disturbances in critically ill patients. Electrolyte Blood Press. 2010 Dec;8(2):72-81. doi: 10.5049/EBP.2010.8.2.72. Epub 2010 Dec 31. PMID: 21468200; PMCID: PMC3043756.
5. Castera MR, Borhade MB. Fluid Management. [Updated 2025 Apr 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532305/
6. Lee JW. Fluid and electrolyte disturbances in critically ill patients. Electrolyte Blood Press. 2010 Dec;8(2):72-81. doi: 10.5049/EBP.2010.8.2.72. Epub 2010 Dec 31. PMID: 21468200; PMCID: PMC3043756.
7. Gareth Nickless & Ben Hindley Electrolyte disturbances: causes and management *The Pharmaceutical Journal*, PJ, August 2022, Vol 309, No 7964;309(7964) :DOI:10.1211/PJ.2022.1.154135
8. Epstein EM, Patel P, Waseem M. Crystalloid Fluids. [Updated 2024 Feb 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537326/

9. Matthew Stampfl MD, Peter DeBlieux MD A Clinical Review of Vasopressors in Emergency Medicine The Journal of Emergency Medicine 67, 1,(July 2024),e31-e41 https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2024.03.004
10. Bachmann, K.F., Hess, B., Koitmäe, M. *et al.* Electrolyte disorders in the critically ill: a retrospective analysis. *Sci Rep* **15**, 13943 (2025). https://doi.org/10.1038/s41598-025-98677-7
11. Zieg, J., Ghose, S. & Raina, R. Electrolyte disorders related emergencies in children. *BMC Nephrol* **25**, 282 (2024). https://doi.org/10.1186/s12882-024-03725-5
12. Chang WT, Radin B, McCurdy MT. Calcium, magnesium, and phosphate abnormalities in the emergency department. Emerg Med Clin North Am. 2014 May;32(2):349-66. doi: 10.1016/j.emc.2013.12.006. Epub 2014 Feb 19. PMID: 24766937.
13. Rastogi A, Bhatt N, Rossetti S, Beto J. Management of Hyperphosphatemia in End-Stage Renal Disease: A New Paradigm. J Ren Nutr. 2021 Jan;31(1):21-34. doi: 10.1053/j.jrn.2020.02.003. Epub 2020 May 5. PMID: 32386937.
14. Stephen, A.E., Sinha, P.S., Pallotta, J.A. (2025). Severe Hypercalcemia. In: Garg, R.K., Hennessey, J.V., Garber, J.R. (eds) Handbook of Inpatient Endocrinology. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-86099-7_10
15. Stephen, A.E., Sinha, P.S., Pallotta, J.A. (2025). Severe Hypercalcemia. In: Garg, R.K., Hennessey, J.V., Garber, J.R. (eds) Handbook of Inpatient Endocrinology. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-86099-7_10

Secțiunea 6. Echilibrul Acido-Bazic

Capitolul 6.1. Fiziologia sistemelor tampon și a ventilației

Adrian Sturza, Vlad Avram

6.1.1. Introducere în echilibrul acido-bazic

Echilibrul acido-bazic reprezintă menținerea concentrației ionilor de hidrogen (H^+) în lichidele biologice într-un interval fiziologic strict delimitat. Este esențial pentru desfășurarea normală a proceselor biochimice celulare: pH-ul mediului intern influențează direct activitatea enzimatică, stabilitatea structurilor proteice, permeabilitatea membranară și funcționalitatea organitelor celulare. Valoarea normală a pH-ului sanguin arterial se situează între **7,35 și 7,45**, fiind menținută printr-un echilibru dinamic între procesele de generare, tamponare și eliminare a acizilor și bazelor. [1,2] Abaterile de la acest interval definesc condiții patologice importante:

- **Acidoza** – pH < 7,35;
- **Alcaloza** – pH > 7,45.

Fiziologic, organismul este expus constant unei încărcături acide rezultate din metabolismul celular. Pentru menținerea homeostaziei pH-ului, sunt activate **trei linii principale de apărare:**[3]

- **Sistemele tampon** - reprezintă prima linie de apărare, acționând rapid (în secunde) prin neutralizarea imediată a excesului de H^+ sau OH^-;
- **Reglarea ventilatorie** - se realizează prin modificarea presiunii parțiale a dioxidului de carbon ($PaCO_2$), fiind o reacție de ordin secund, cu acțiune în câteva minute;
- **Mecanismele renale** - acționează mai lent (ore-zile), dar sunt esențiale pentru reglarea pe termen lung a pH-ului, prin excreția de acizi nevolatili și regenerarea bicarbonatului.

1. Acizi volatili

Principalul acid volatil este CO_2, produs în cantitate de aproximativ 15.000 mmol/zi în urma metabolismului oxidativ. Eliminarea se face pe cale respiratorie. În plasmă, CO_2 se combină cu apa, formând acid carbonic (H_2CO_3) - o reacție catalizată de anhidraza carbonică (AC):[1,4]

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$$

În plasmă, concentrația de acid carbonic este:

$$[H_2CO_3] = \alpha \times PaCO_2 = 0{,}03 \times 40\ mmHg = 1{,}2\ mmol/L$$

În celulele care exprimă anhidrază carbonică (ex. eritrocite, celule tubulare renale), reacția este accelerată de ~5000 de ori, favorizând generarea rapidă de H^+ și HCO_3^-.

2. Acizi nevolatili

Sunt produși neeliminabili pe cale respiratorie, necesitând excreție renală. Se produc în cantitate de aproximativ 1 mEq/kg corp/zi.[1,4]

- *Acizi anorganici:*
- H_2SO_4 - rezultă din catabolismul aminoacizilor cu sulf (metionină, cisteină);
- H_3PO_4 - provine din degradarea compușilor fosforilați (ex. acizi nucleici);
- HCl - rezultat din metabolizarea aminoacizilor bazici (arginină, lizină).
- *Acizi organici:*
- Acidul lactic - produs în condiții de metabolism anaerob;
- Cetoacizii - produși în timpul β-oxidării acizilor grași (ex. acid acetoacetic, β-hidroxibutiric).

3. Baze

Rezultă în principal din metabolismul aminoacizilor neesențiali (ex.: aspartat, glutamat). Alte surse includ metabolismul anionilor organici (ex.: citrat, lactat, acetat). [1-6]

6.1.2. Sisteme tampon din organism

Un sistem tampon este un amestec de un acid slab și baza sa conjugată care atenuează variațiile de pH rezultate din adiția de acizi sau baze. Reacția reversibilă de neutralizare a ionilor H^+ sau OH^- conferă sistemelor tampon capacitatea de a stabiliza pH-ul, acționând ca o primă linie de apărare. [1-6]

Principalele sisteme tampon:

- Sistemul tampon bicarbonat/acid carbonic (HCO_3^-/H_2CO_3);
- Sistemul tampon al fosfaților;
- Sistemul tampon al proteinelor.

Comparativ, sistemul bicarbonat/acid carbonic este principalul tampon al mediului extracelular, proteinele acționează predominant intracelular, iar fosfații îndeplinesc un rol tampon esențial în lichidul tubular renal.

1. **Sistemul tampon bicarbonat/acid carbonic (HCO_3^-/H_2CO_3)**[1-6] reprezintă principalul mecanism tampon din compartimentul extracelular. Acest sistem se bazează pe reacția reversibilă:

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

Reacția este catalizată de enzima anhidrază carbonică, prezentă în celulele eritrocitare, în epiteliul tubular renal și în mucoasa gastrică. În aceste celule, formarea acidului carbonic (H_2CO_3) din CO_2 și H_2O este urmată de disocierea sa în ion bicarbonat (HCO_3^-) și proton (H^+). Ionii de H^+ pot fi fie fixați (de exemplu, în eritrocite, prin legarea de hemoglobină și alte sisteme tampon intracelulare), fie eliminați activ (în special în celulele tubulare renale, prin pompe specializate, cum ar fi pompa H^+-ATPază sau pompa K^+/H^+- ATPază).

Importanța acestui sistem derivă din capacitatea sa de reglare rapidă a pH-ului: plămânii modulează nivelul de CO_2 (componenta volatilă), influențând astfel pH-ul prin excreția sau retenția acestuia, iar rinichii controlează echilibrul pe termen lung prin excreția ionilor H^+ și reabsorbția sau regenerarea ionilor HCO_3^-.

2. **Sistemul tampon al fosfaților** [1-6] este unul dintre cele mai importante mecanisme tampon din organism, cu o relevanță particulară în reglarea pH-ului urinar, contribuind la eliminarea ionilor de hidrogen (H^+) și la menținerea echilibrului acido-bazic la nivel renal. Este principalul sistem tampon în tubii colectori distali și în tubii contorți proximali, acolo unde pH-ul tubular este mai acid.

Componente: Na_2HPO_4 (fosfat disodic) - forma bazică, predominantă în lichidul tubular renal; NaH_2PO_4 (fosfat monosodic) - forma acidă, rezultată din tamponarea unui ion H^+.

La nivel glomerular, fosfatul disodic (Na_2HPO_4) este filtrat liber și ajunge în tubii renali, unde participă la tamponarea acidității. În prezența unui exces de protoni (H^+) secretați activ de celulele epiteliale tubulare, reacția chimică are loc astfel:

$$Na_2HPO_4 + H^+ \rightarrow NaH_2PO_4 + Na^+$$

Această reacție duce la formarea fosfatului monosodic (NaH_2PO_4), care este excretat în urină. Astfel, ionii de H^+ sunt eliminați sub formă de aciditate titrabilă, fără a modifica semnificativ pH-ul final al urinei.

3. **Sistemul tampon al proteinelor**[1-6] constituie principalul mecanism de tamponare în compartimentul intracelular. Proteinele, prin natura lor amfoteră, pot acționa fie ca acizi (PrH), eliberând protoni, fie ca baze (Pr^-), acceptând protoni, conform reacției de echilibru:

$$PrH \leftrightarrow Pr^- + H^+$$

Un exemplu notabil este hemoglobina, care are o capacitate tampon remarcabilă, în special în eritrocite, unde contribuie semnificativ la menținerea pH-ului intracelular.

6.1.3. Ecuația Henderson-Hasselbalch

Ecuația Henderson-Hasselbalch exprimă relația dintre parametrii fundamentali ai sistemului tampon, esențiali pentru menținerea echilibrului acido-bazic al organismului. Această ecuație este aplicabilă în special sistemului tampon bicarbonat/acid carbonic (HCO_3^-/H_2CO_3) și are următoarea formă generală:[1-6]

$$pH = pKa + \log ([HCO_3^-]/[H_2CO_3])$$

Principalii parametri implicați sunt:

- pH-ul: reprezintă măsura acidității soluției în care se află sistemul tampon. În condiții fiziologice normale, valoarea pH-ului sanguin este de aproximativ 7,4;
- pKa: constanta de disociere a acidului carbonic, adică valoarea pH-ului la care 50% din H_2CO_3 este disociat în HCO_3^- și H^+. Valoarea normală a pKa pentru acidul carbonic este de 6,1;
- Concentrația de bicarbonat ($[HCO_3^-]$): are, în mod fiziologic, o valoare medie de aproximativ 24 mmol/L;
- Concentrația de acid carbonic ($[H_2CO_3]$), care este direct proporțională cu presiunea parțială a dioxidului de carbon arterial ($PaCO_2$), conform relației:

$$[H_2CO_3] = 0,03 \times PaCO_2$$

(0,03 este constanta de solubilitate a CO_2 în apă)

Valori fiziologice normale:

- $PaCO_2 \approx 40$ mmHg
- $[H_2CO_3] \approx 1,2$ mmol/L

- Raportul $[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$, sau echivalent, $[HCO_3^-]/(0,03 \times PaCO_2)$, este determinantul direct al valorii pH-ului. În mod normal, acest raport este de aproximativ 20:1.

Bibliografie:

1. Berend K, de Vries AP, Gans RO. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. N Engl J Med. 2014 Oct 9;371(15):1434-45. doi: 10.1056/NEJMra1003327. Erratum in: N Engl J Med. 2014 Nov 13;371(20):1948. PMID: 25295502.

2. McNamara J, Worthley LI. Acid-base balance: part I. Physiology. Crit Care Resusc. 2001 Sep;3(3):181-7. PMID: 16573501.

3. Shaw I, Gregory K. Acid-base balance: a review of normal physiology. BJA Educ. 2022 Oct;22(10):396-401. doi: 10.1016/j.bjae.2022.06.003. Epub 2022 Aug 18. Erratum in: BJA Educ. 2023 Jan;23(1):39. doi: 10.1016/j.bjae.2022.11.004. PMID: 36132879.

4. Hamm LL, Nakhoul N, Hering-Smith KS. Acid-Base Homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol. 2015 Dec 7;10(12):2232-42. doi: 10.2215/CJN.07400715. Epub 2015 Nov 23. PMID: 26597304.

5. Borza C, M.D., Noveanu L, Aburel O, Sturza A, Danila M, Fiziopatologie 2 – Note de curs pentru studentii la medicina, Editura „Victor Babeş”, Timisoara, 2022, 186 pag, ISBN general: 978-606-786-297-3, ISBN Vol. II: 978-606-786-299-7.

6. Corey HE. Bench-to-bedside review: Fundamental principles of acid-base physiology. Crit Care. 2005 Apr;9(2):184-92. doi: 10.1186/cc2985. Epub 2004 Nov 29. PMID: 15774076.

Capitolul 6.2. Interpretarea gazelor sangvine

Adrian Sturza, Vlad Avram

6.2.1. Analiza gazelor arteriale

Analiza gazelor arteriale constă în determinarea valorilor pH-ului, presiunii parțiale a dioxidului de carbon ($PaCO_2$) și a oxigenului (PaO_2) în sângele arterial, urmată de calculul parametrilor care reflectă starea echilibrului acido-bazic (vezi Tabelul 6.2.1.1). [1]

Tabelul 6.2.1.1. Parametrii determinați prin analiza gazelor arteriale. [1]

Parametru	Semnificație	Valori normale
pH	Indică concentrația ionilor de hidrogen (H^+) în sângele arterial	7,35 - 7,45
$PaCO_2$	Reflectă cantitatea de CO_2 dizolvat fizic în plasmă	35 - 45 mmHg
CO_2 total	Reprezintă concentrația totală de CO_2 din plasmă, sub formă de HCO_3^- și H_2CO_3	23 - 28 mmol/L
[HCO_3^-]	Concentrația de bicarbonat plasmatic, determinată indirect prin formula CO_2 total – (0,03 × $PaCO_2$)	22 - 26 mmol/L
Baze exces (BE)	Reprezintă excesul sau deficitul de baze, calculat automat pe baza valorilor pH, $PaCO_2$ și hematocritului	0 ± 3 mmol/L
PaO_2	Cantitatea de O_2 dizolvată în plasmă	> 80 mmHg
$SatO_2$ (%)	Procentul de hemoglobină saturată cu oxigen	> 95%

Parametrul *Baze exces* (BE)[2] este esențial pentru evaluarea tulburărilor metabolice ale echilibrului acido-bazic (DAB), având următoarea interpretare:

- Valori pozitive ale BE indică un exces de baze și, implicit, un deficit de acizi nevolatili, sugestiv pentru alcaloze metabolice;
- Valori negative ale BE reflectă un deficit de baze și un exces de acizi nevolatili, fiind caracteristice acidozelor metabolice. În aceste cazuri, BE este utilizat pentru estimarea necesarului de corecție cu bicarbonat (HCO_3^-).

Formula de calcul a necesarului de bicarbonat:

$$\text{Necesar } HCO_3^- \text{ (mmol)} = 0{,}3 \times \text{Greutatea corporală (kg)} \times \text{(BE)}$$

6.2.2. Gaura anionică (AG)

Gaură anionică/gap anionic (AG) cunoscuă și sub denumirea anionii nedeterminați, reprezintă concentrația anionilor plasmatici care contribuie la menținerea electroneutralității plasmatice, dar care nu sunt în mod obișnuit cuantificați prin analizele de laborator uzuale. Aceștia includ: *anioni organici* (cetoacizi, lactat) și *anioni anorganici* (fosfați, sulfați).[1,3]

Formula de calcul:

$$GA = [Na^+ + K^+] – [Cl^- + HCO3^-]$$

$$\text{Valori normale} = 12 – 16 \text{ mmol/L};$$

Determinarea valorii anionilor nedeterminați (AN) prezintă o importanță clinică deosebită, întrucât permite clasificarea acidozelor metabolice în funcție de mecanismul patogenic implicat. Astfel, *acidoza metabolică cu AN crescuți* este caracterizată prin acumularea de acizi nevolatili în plasmă, precum acidul lactic sau cetoacizii, fenomen care determină consumul bicarbonatului în procesul de tamponare a ionilor de hidrogen (H^+), conducând la o scădere a concentrației de HCO_3^- asociată cu creșterea valorii AN. În schimb, *acidoza metabolică cu AN normali* apare în contextul pierderilor de bicarbonat, de etiologie digestivă sau renală, fără acumularea suplimentară de acizi, situație în care

electroneutralitatea plasmatică este menținută prin creșterea compensatorie a concentrației de clor (Cl^-) secundară reabsorbției renale. [3,4]

6.2.3. Reguli de identificare a dezechilibrelor acido-bazice

a) Etapele diagnosticului de laborator al dezechilibrelor acido-bazice (DAB):[1,5,6]

1. Se stabilește **tipul tulburării** acido-bazice pe baza valorii pH-ului arterial, pentru a diferenția între acidoză și alcaloză.
2. Se identifică **mecanismul primar** care stă la baza dezechilibrului, diferențiind între o tulburare de natură metabolică sau respiratorie în cazul formelor simple.
3. Se evaluează **mecanismul compensator secundar**, care are rolul de a limita modificarea pH-ului, și care este de natură respiratorie sau metabolică, în funcție de originea primară a tulburării.
4. Se apreciază **gradul de compensare** fiziologică: absentă, parțială sau completă.
5. Se investighează **posibilitatea existenței unei tulburări** mixte, caracterizată prin prezența simultană a două mecanisme patologice (metabolic și respirator), pH-ul putând fi normal sau anormal.
6. **În prezența unei acidoze metabolice, se calculează valoarea găurii anionice** (AG), pentru a diferenția între formele cu AG crescută și cele cu AG normală.
7. **În cazul unei alcaloze metabolice, se evaluează răspunsul organismului la administrarea de soluție salină izotonă** (NaCl 0,9%) pentru a stabili sensibilitatea tulburării la aportul de clorură.

b) Principii de interpretare a dezechilibrelor acido-bazice (DAB):[5-7]

Evaluarea tulburărilor echilibrului acido-bazic se bazează pe o serie de reguli clinico-paraclinice care permit identificarea tipului de DAB, a mecanismelor primare și compensatorii implicate, precum și a caracterului simplu sau mixt al tulburării.

1. Determinarea tipului de tulburare:

Valoarea pH-ului arterial este esențială pentru stabilirea direcției dezechilibrului:

- *Acidoză* dacă pH < 7,35;
- *Alcaloză* dacă pH > 7,45.

2. Concordanța dintre pH și [HCO_3^-]:

Dacă variația concentrației bicarbonatului plasmatic are același sens cu variația pH-ului, se presupune un mecanism primar metabolic:

- *Acidoză metabolică*: scăderea primară a [HCO_3^-] < 22 mmol/L;
- *Alcaloză metabolică*: creșterea primară a [HCO_3^-] > 26 mmol/L.

În aceste cazuri, mecanismul compensator este de natură respiratorie, iar gradul de compensare se clasifică astfel:

- *Necompensat/decompensat*: $PaCO_2$ este în limite normale, iar pH-ul rămâne modificat;
- *Compensare parțială*: $PaCO_2$ se modifică în același sens cu [HCO_3^-], însă pH-ul rămâne în afara intervalului fiziologic*;*
- *Compensare completă*: $PaCO_2$ se modifică în același sens cu [HCO_3^-], iar pH-ul este restabilit în limite normale.

3. Discordanța dintre pH și [HCO_3^-]:

Dacă modificarea concentrației de bicarbonat este în sens opus față de variația pH-ului, tulburarea este primar respiratorie:

- *Acidoză respiratorie*: creștere primară a $PaCO_2$ > 45 mmHg;
- *Alcaloză respiratorie*: scădere primară a $PaCO_2$ < 35 mmHg

În acest context, mecanismul compensator este metabolic, iar gradul de compensare se evaluează similar:

- *Necompensat*: [HCO_3^-] este normal, pH-ul este modificat;
- *Compensare parțială*: [HCO_3^-] variază în același sens cu $PaCO_2$, dar pH-ul rămâne anormal*;*
- *Compensare completă*: [HCO_3^-] variază în același sens cu $PaCO_2$, iar pH-ul revine în limite normale.

4. Dezechilibre mixte cu pH extrem:

Dacă $PaCO_2$ și [HCO_3^-] se modifică în sensuri opuse, iar pH-ul prezintă deviații marcate, este vorba despre o tulburare mixtă cu două mecanisme primare care acționează în aceeași direcție:

- *Acidoză mixtă*: asocierea între acidoză metabolică ([HCO_3^-]↓) și acidoză respiratorie ($PaCO_2$↑) determină un pH sever scăzut;
- *Alcaloză mixtă*: asocierea între alcaloză metabolică ([HCO_3^-]↑) și alcaloză respiratorie ($PaCO_2$↓) determină un pH marcat crescut.

5. Dezechilibre cu pH aparent normal:

Dacă $PaCO_2$ și [HCO_3^-] sunt ambele modificate în același sens, iar pH-ul se menține în limite normale, pot fi două situații posibile:

- Un DAB primar complet compensat post-terapeutic;
- Un DAB mixt, rezultat din asocierea a două tulburări primare cu efecte opuse asupra pH-ului:

- *Acidoză metabolică* ([HCO_3^-]↓) + *alcaloză respiratorie* ($PaCO_2$↓);
- *Alcaloză metabolică* ([HCO_3^-]↑) + *acidoză respiratorie* ($PaCO_2$↑).

E important să reținem faptul că prezența unui pH normal în absența tratamentului nu poate fi interpretată ca rezultat al unei compensări fiziologice complete, deoarece mecanismele compensatorii endogene (renale sau respiratorii) nu au capacitatea de a restabili integral valoarea pH-ului. Astfel, un pH normal identificat anterior intervenției terapeutice sugerează întotdeauna un dezechilibru acido-bazic mixt, și nu o compensare eficientă a unui DAB simplu.[1,5-7]

Bibliografie:

1. Borza C, M.D., Noveanu L, Aburel O, Sturza A, Danila M, Fiziopatologie 2 – Note de curs pentru studentii la medicina, Editura „Victor Babeş”, Timisoara, 2022, 186 pag, ISBN general: 978-606-786-297-3, ISBN Vol. II: 978-606-786-299-7.
2. Langer T, Brusatori S, Gattinoni L. Understanding base excess (BE): merits and pitfalls. Intensive Care Med. 2022 Aug;48(8):1080-1083. doi: 10.1007/s00134-022-06748-4. Epub 2022 May 31. PMID: 35639122; PMCID: PMC9304040.
3. Lee YS. Clinical Significance of Strong Ion Gap: between ICU and Hemodialysis Patients with Metabolic Acidosis. Electrolyte Blood Press. 2007 Jun;5(1):1-8. doi: 10.5049/EBP.2007.5.1.1. Epub 2007 Jun 30. PMID: 24459493
4. Kraut JA, Madias NE. Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. Clin J Am Soc Nephrol. 2007 Jan;2(1):162-74. doi: 10.2215/CJN.03020906. Epub 2006 Dec 6. PMID: 17699401.
5. N.V. Bhagavan, Chung-Eun Ha, Chapter 37 - Water, Electrolytes, and Acid–Base Balance,
6. Editor(s): N.V. Bhagavan, Chung-Eun Ha, Essentials of Medical Biochemistry (Second Edition), Academic Press, 2015, Pages 701-713, ISBN 9780124166875, https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416687-5.00037-3.
7. Yee J, Frinak S, Mohiuddin N, Uduman J. Fundamentals of Arterial Blood Gas Interpretation. Kidney360. 2022 Jun 3;3(8):1458-1466. doi: 10.34067/KID.0008102021. PMID: 36176645.
8. McNamara J, Worthley LI. Acid-base balance: part II. Pathophysiology. Crit Care Resusc. 2001 Sep;3(3):188-201. DOI: 10.1016/S1441-2772(23)00614-2 , PMID: 16573502.

Capitolul 6.3. Acidoza metabolică

Vlad Avram, Adrian Sturza

6.4.1. Definiție

Acidoza metabolică reprezintă o tulburare a echilibrului acido-bazic caracterizată prin scăderea primară a concentrației plasmatică de bicarbonat ([HCO_3^-] < 22 mmol/L), asociată cu un pH arterial < 7,35. [1,2]

6.4.2. Mecanisme compensatorii ale reglării pH-ului[1,2]

1. *Compensarea respiratorie*, realizată prin hiperventilație.
2. *Compensarea renală* presupune excreția de urină acidă asociată cu reabsorbția și generarea de bicarbonat.
3. *Mecanismul transcelular H^+/K^+* contribuie la echilibrul ionic, prin deplasarea ionilor de H^+ în compartimentul intracelular din lichidul extracelular, concomitent cu ieșirea K^+ din celule în lichidul extracelular, fenomen asociat cu hiperpotasemie.
4. *Utilizarea sistemelor tampon osoase* contribuie în cazul acidozelor metabolice cronice (ex. din boala cronică de rinichi). H^+ în exces pătrund în matricea osoasă, determinând dizolvarea acesteia și eliberarea ionilor de Ca^{2+} care vor tampona excesul de H^+, cu prețul demineralizării osoase și a creșterii riscului de litiază renală prin creșterea calciuriei.

6.4.3. Clasificare etiopatogenică a acidozei metabolice[1–3]

Gaura anionică – concentrația plasmatică a anionilor care participă la electroneutralitatea plasmei, dar care nu sunt determinați în cadrul analizelor uzuale de laborator

Aceasta cuprinde anioni cum ar fi: lactatul, corpii cetonici, sulfații, fosfații etc.

GA = [$Na^+ + K^+$] – [$Cl^- + HCO3^-$] Valori normale = 12 – 16 mmol/L;

6.4.4. Acidoze metabolice cu gaura anionică normală[1,2,4]

a) Acidoza asociată pierderilor digestive de HCO_3^-

Este cauzată de pierderea de lichide digestive bogate în HCO_3^-: bilă sau lichid intestinal.

- Diareea acută severă sau diaree cronică;
- Fistulă pancreatică;
- Ureterosigmoidostomia - în cazul pacienților cu cancer de vezică urinară, postcistectomie, se poate practica drenarea ureterelor în colonul sigmoid; din cauza concentrației crescute de Cl^- din urină, mucoasa colonului va reabsorbi Cl^- la schimb cu HCO_3^-.

b) Acidoza tubulară renală

- Acidoza tubulară renală tip 1
  - apare prin scăderea secreției de *H^+ la nivelul tubilor renali distali;*
  - *se asociază frecvent cu hipopotasemie;*
  - *pH urinar > 5,3;*
  - *asociază calciurie crescută și risc de nefrocalcinoză.*
- Acidoza tubulară renală tip 2
  - apare prin scăderea reabsorbției de $HCO3^-$ la nivelul tubilor renali proximali;
  - *se asociază frecvent cu hipopotasemie;*
  - *pH urinar inițial > 5,5 (prin eliminarea crescută de* $HCO3^-$ urinar) ulterior pH urinari < *5,3;*
  - *este asociat cel mai frecvent cu sindromul Fanconi (glicozurie, hipofosfatemie, hipouricemie).*
- Acidoza tubulară renală tip 3

O formă rară de boală care asociază atât scăderea secreției de H^+ *la nivelul tubilor renali distali*, cât și scăderea reabsorbției de $HCO3^-$ la nivelul tubilor renali proximali.

- Acidoza tubulară renală tip 4

- apare prin hipoaldosteronism sau rezistență la aldosteron;
- se asociază frecvent cu hiperpotasemie;
- *pH urinar < 5,3;*
- apare tipic la persoane vârstnice cu diabet zaharat cu afectare renală ușoară sau moderată.

c) Acidoza prin inhibarea anhidrazei carbonice

- efect secundar al utilizării acetazolamidei.

d) Acidoza prin hiperalimentare

- Utilizarea soluțiilor perfuzabile care conțin aminoacizi fără administrarea compensatorie de $HCO3^-$ (metabolizarea acestora va crește producția de H^+).

6.4.5. Acidoze metabolice cu gaura anionică crescută[1,2,5–10]

a) Cetoacidoza diabetică

- Apare printr-un deficit relativ sau absolut la insulină;
- Se datorează incapacității de utilizare a glucozei ca și substrat energetic;
- Sunt utilizate lipide ca și substrat energetic. Crește beta-oxidarea acizilor grași liberi cu formarea secundară de corpi cetonici: acid betahidroxibutiric, acid aceto-acetic, acetonă;
- Asociază hiperglicemie și glicozurie.

b) Cetoacidoza alcoolică

- Metabolizarea etanolului sub acțiunea alcool dehidrogenazei crește raportul NADH/NAD la nivel mitocondrial, aceasta duce la scăderea disponibilității acidului piruvic:

- Scade gluconeogeneza, ceea ce conduce la hipoglicemie;
- Crește glicoliza anaerobă cu acumulare de lactat;
- Hipoglicemia stimulează eliberarea hormonilor de contrareglare a insulinei (catecolamine, glucagon etc.) ce va determina creșterea beta-oxidării acizilor grași liberi, cu formarea de corpi cetonici.

c) Cetoacidoza de inaniție

- Lipsa aportului de glucide în alimentație pentru timp îndelungat, duce la epuizarea rezervelor de glicogen;
- În consecință, apare hipoglicemia care stimulează eliberarea hormonilor de contrareglare a insulinei (catecolamine, glucagon etc.) ce va determina creșterea beta-oxidării acizilor grași liberi, cu formarea de corpi cetonici.

d) Acidoza lactică

Apare activarea glicolizei anaerobe cu creșterea producției de lactat sau prin scăderea metabolizării și eliminării acestuia.

- Tipul A - forma hipoxică:

- Apare prin activarea metabolismului anaerob în condiții de hipoxie sau hipoperfuzie tisulară;
- Șocul;
- Insuficiența respiratorie;
- Anemia severă;
- Intoxicația cu CO sau cianuri.

- Tipul B - forma nonhipoxică:

- Apare prin disfuncție mitocondrială sau prin scăderea metabolizării și eliminării de lactat;
- Leziunea acută de rinichi;
- Insuficiența hepatică;

- Cetoacidoza;
- Ingestia de toxice: alcool, metanol, etilenglicol;
- Supradozajul medicamentos: metformin, salicilați, paracetamol.

e) Intoxicația cu etilenglicol

- Metabolizarea etilenglicolului în acid oxalic conduce la acidoză;
- Datorită unor interacțiuni între lactat oxidază și produșii de degradare, poate apărea o creștere a lactatului care este însă falsă.

f) Intoxicația cu metanol

- Metabolizarea metanolului în acid formic conduce la acidoză;
- Datorită unor interacțiuni între lactat oxidază și produșii de degradare, poate apărea o creștere a lactatului care este însă falsă.

g) Intoxicația cu salicilați

- Acidul acetilsalicilic traversează bariera hematoencefalică, inhibă centrii respiratori și inițial determină alcaloză respiratorie;
- Acidul acetilsalicilic decuplează fosforilarea oxidativă mitocondrială cu inhibarea glicolizei aerobe și stimularea glicolizei anaerobe crescând producția de acid lactic;
- Acumularea secundară de acetil-coenzima A determină generarea corpilor cetonici cu accentuarea acidozei.

h) Acidoza asociată bolii cronice de rinichi

- Apare mai ales în cadrul bolii cronice de rinichi avansate cu uremie crescută;
- Apare prin retenție de fosfați și sulfați anorganici;
- Apare prin scăderea producției și reabsorbției HCO_3^-;
- Apare prin scăderea secreției tubulare de H^+;
- H^+ în exces pătrund în matricea osoasă, determinând dizolvarea acesteia și eliberarea ionilor de Ca^{2+} care vor tampona excesul de H^+, cu prețul demineralizării osoase și a creșterii riscului de litiază renală prin creșterea calciuriei, contribuind la dezvoltarea tulburări mineral-osoase asociate bolii cronice de rinichi.

6.4.6. Manifestări clinice ale acidozei metabolice [1,2,5–8]

Manifestările pot fi grupate în funcție de etiologie, efectele modificării pH-ului și mecanismele de compensare:

- Simptome legate de etiologia primară - variază în funcție de cauza specifică a acidozei (ex. simptome digestive, deshidratare, hipoxie etc.);
- Efectele fiziologice ale scăderii pH-ului și $[HCO_3^-]$:
- *Mecanism*: acidoza determină scăderea excitabilității neuromusculare prin mobilizarea calciului ionizat (Ca^{2+}) de pe proteinele plasmatice, cu creșterea fracției libere în lichidul extracelular;
- *Indirect* scade răspunsul vaselor la stimularea simpatică generând vasodilatație sistemică;
- *Manifestări*:
    - Neurologice: cefalee, creșterea presiunii intracerebrale, edem cerebral, posibil comă;
    - Cardiovasculare: scăderea contractilității cardiace, a debitului cardiac, a frecvenței cardiace, hipotensiune, aritmii;
    - Musculare: hipotonie musculară, slăbiciune musculară;
    - Gastrointestinale: grețuri, vărsături, diaree, dureri abdominale.
- Manifestări legate de mecanismele compensatorii și de corectare:
- *Respiratorii*: respirație de tip Kussmaul;

- *Renale*: excreție de urină acidă*;*
- *Electrolitice*: hiperpotasemie prin schimbul transcelular H^+/K^+;
- *Osoase*: demineralizare osoasă (în cazul acidozelor cronice).

6.4.7. Tratamentul acidozei metabolice

Managementul terapeutic are ca obiective corectarea dezechilibrului hidroelectrolitic și îndepărtarea cauzei primare, incluzând:

- Repleția volemică cu soluții izotone de NaCl 0,9%;
- Corectarea hiperpotasemiei cu soluții de insulină (activează ATP-aza Na^+/K^+) și glucoză (pentru a permite utilizarea insulinei fără risc de hipoglicemie);
- Administrarea de $NaHCO_3$: (24-$[HCO_3^-]_{actuală}$) x greutate x 0,5 (pentru soluția $NaHCO_3$ 8,4% - 1 ml = 1 mmol); din care se va administra jumătate din cantitate, ulterior efectuându-se o reevaluare a $[HCO_3^-]$;
- Utilizarea sau sistarea diureticelor în funcție de starea de hidratare, de valoarea K^+ seric și de cauza acidozei;
- Insulinoterapia în cazul cetoacidozei;
- Oxigenoterapia în cazul acidozei lactice;
- Administrarea de primă intenție a unui inhibitor al alcool dehidrogenazei (*fomepizol*) în cazul intoxicației cu metanol sau etilenglicol; în cazul în care fomepizolul nu este disponibil, se poate administra etanol (deoarece are o afinitate mai mare față de acool dehidrogenază);
- Alcalinizarea plasmei și a urinei în cazul intoxicației cu salicilați pentru a favoriza eliminarea acestora;
- Hemodializă pentru a elimina factorul toxic generator de acidoză. [1,2,3-8,11]

Bibliografie:

1. Borza C, Noveanu L, Aburel O, Sturza A, Danila M. Fiziopatologie 2 – Note de curs pentru studentii la medicina [Internet]. Vol. 2. Timisoara: Editura „Victor Babeş”; 2022. Available from: www.umft.ro/editura
2. Rice M, Ismail B, Pillow MT. Approach to Metabolic Acidosis in the Emergency Department. Emerg Med Clin North Am [Internet]. 2014 May 1 [cited 2025 Jul 27];32(2):403–20. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0733862714000030
3. Kraut JA, Madias NE. Serum Anion Gap: Its Uses and Limitations in Clinical Medicine. Clinical Journal of the American Society of Nephrology [Internet]. 2007;2(1). Available from: https://journals.lww.com/cjasn/fulltext/2007/01000/serum_anion_gap__its_uses_and_limitations_in.26.aspx
4. Palmer BF, Kelepouris E, Clegg DJ. Renal Tubular Acidosis and Management Strategies: A Narrative Review. Adv Ther [Internet]. 2021;38(2):949–68. Available from: https://doi.org/10.1007/s12325-020-01587-5
5. Umpierrez GE, Davis GM, ElSayed NA, Fadini GP, Galindo RJ, Hirsch IB, et al. Hyperglycemic Crises in Adults With Diabetes: A Consensus Report. Diabetes Care [Internet]. 2024 Jun 22;47(8):1257–75. Available from: https://doi.org/10.2337/dci24-0032
6. McGuire LC, Cruickshank AM, Munro PT. Alcoholic ketoacidosis. Vol. 23, Emergency Medicine Journal. 2006. p. 417–20.
7. Kraut JA, Madias NE. Lactic Acidosis. Ingelfinger JR, editor. New England Journal of Medicine [Internet]. 2014 Dec 11;371(24):2309–19. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1309483

8. Kim HJ. Metabolic Acidosis in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis, Clinical Consequences, and Treatment. Vol. 19, Electrolyte and Blood Pressure. Korean Society of Electrolyte and Blood Pressure Research; 2021. p. 29–37.
9. Hauvik LE, Varghese M, Nielsen EW. Lactate Gap: A Diagnostic Support in Severe Metabolic Acidosis of Unknown Origin. Case Rep Med. 2018;2018.
10. Huang BY. Toxic and Metabolic Brain Disease. Imaging of the Brain [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2025 Jul 29];951–71. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9781416050094500558
11. Drugs.com. Sodium Bicarbonate Dosage [Internet]. Drugs.com. 2024 [cited 2025 Jul 27]. Available from: https://www.drugs.com/dosage/sodium-bicarbonate.html

Capitolul 6.4. Alcaloza metabolică

Vlad Avram, Adrian Sturza

6.4.1. Definiție

Alcaloza metabolică reprezintă o tulburare a echilibrului acido-bazic caracterizată prin creșterea primară a concentrației plasmatică de bicarbonat ([HCO_3^-] > 26 mmol/L), asociată cu un pH arterial > 7,45.[1-3]

6.4.2. Mecanisme compensatorii ale reglării pH-ului [1-3]

1. *Compensarea respiratorie*, realizată prin hipoventilație, este limitată, având un caracter parțial datorită riscului de hipoxemie.
2. *Compensarea renală* presupune excreția de urină alcalină, favorizând eliminarea excesului de bicarbonat.
3. *Mecanismul transcelular H^+/K^+* contribuie la echilibrul ionic, prin deplasarea ionilor de H^+ din compartimentul intracelular în lichidul extracelular (LEC), concomitent cu pătrunderea K^+ în celule, fenomen asociat cu hipopotasemie.

6.4.3. Clasificare etiopatogenică a alcalozei metabolice

Alcaloza metabolică poate fi clasificată în funcție de răspunsul la administrarea de clorură de sodiu (NaCl 0,9%) în: alcaloză metabolică sensibilă la clorură și alcaloză metabolică rezistentă la clorură.

6.4.3.1. Alcaloză metabolică sensibilă la clorură [1-7]

Această formă este dependentă de statusul volemic și de nivelurile de clor plasmatic, fiind reversibilă prin repleție cu soluții de NaCl. Mecanismele implică pierderea de protoni (H^+) și deficitul de volum extracelular.

- **Pierderi digestive de H^+**
- *Etiologie*: vărsături prelungite, bulimie, fistule gastrointestinale;
- *Mecanism*: pierderea de HCl gastric determină compensator o creștere a secreției de HCO_3^- în plasmă (pentru fiecare 1 mEq HCl secretat în lumenul gastric, un 1 mEq HCO_3^- este generat în sânge prin activitatea celulelor parietale);
- *Consecințe*: creșterea [HCO_3^-], depleție de volum (Na^+ și apă), hipocloremie și hipopotasemie.
- **Pierderi renale de H^+**
- *Etiologii*: utilizarea excesivă a diureticelor de ansă (ex. furosemid) și tiazidice;
- *Mecanism*: stimularea secreției tubulare de H^+ cu reabsorbție concomitentă de HCO_3^-;
- *Consecințe*: alcaloză metabolică cu depleție volemică, hipocloremie și hipopotasemie.

În contextul hipovolemiei, scăderea ratei de filtrare glomerulară (RFG) activează sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAA), care întreține alcaloza metabolică prin:

- *Angiotensina II*: stimulează secreția de H^+ și reabsorbția de HCO_3^- în tubul contort proximal;
- *Aldosteronul*: stimulează secreția de H^+ și sinteza de HCO_3^- în tubul contort distal și tubii colectori.

În aceste condiții, rinichiul nu poate corecta eficient alcaloza până la restabilirea echilibrului hidroelectrolitic. Administrarea de soluție salină izotonă (NaCl 0,9%, eventual asociată cu KCl) restabilește volemia și cloremia, permițând eliminarea urinară a excesului de bicarbonat. Reintroducerea clorurii reactivează schimbătorul Cl^-/HCO_3^- în celulele intercalate ale tubului colector, favorizând excreția bicarbonatului. Din acest motiv, această formă de alcaloză este considerată sensibilă la clorură. [1,2,7]

6.4.3.2. Alcaloză metabolică rezistentă la clorură [1-7]

Această formă nu răspunde la administrarea de NaCl și apare independent de statusul volemic sau al cloremiei.

- **Alcaloză din hiperaldosteronism** (cea mai frecventă cauză de alcaloză metabolică cronică)
- Creșterea activității aldosteronului determină secreție crescută de H^+ și generare de HCO_3^- la nivelul tubului distal și colector.
- **Alcaloză indusă de aportul exogen de baze** (cea mai frecventă cauză de alcaloză metabolică acută)
- Administrarea excesivă de bicarbonat de sodiu ($NaHCO_3$), sindromul lapte-alcaline (istoric).
- **Alcaloză post-hipercapnică**
- Corectarea bruscă a unei acidoze respiratorii cronice prin ventilație mecanică;
- Corectarea bruscă a unei acidoze respiratorii cronice prin ventilație mecanică, în acidoza respiratorie cronică, rinichiul compensează prin creșterea HCO_3^- plasmatic; reducerea rapidă a $PaCO_2$ prin ventilație nu este urmată de o eliminare renală la fel de rapidă a HCO_3^-, rezultând alcaloză metabolică tranzitorie.

6.4.4. Manifestări clinice ale alcalozei metabolice [1-5]

Manifestările pot fi grupate în funcție de etiologie, efectele modificării pH-ului și mecanismele de compensare:

- Simptome legate de etiologia primară – variază în funcție de cauza specifică a alcalozei (ex. simptome digestive, renale etc.);
- Efectele fiziologice ale creșterii pH-ului și [HCO_3^-]
- Alcaloza determină creșterea excitabilității neuromusculare prin fixarea calciului ionizat (Ca^{2+}) pe proteinele plasmatice, cu scăderea fracției libere în lichidul extracelular;
- Manifestări:
    - Neurologice: cefalee, somnolență, tetanie, convulsii;
    - Cardiovasculare: hipotensiune arterială, aritmii;
    - Gastrointestinale: grețuri, vărsături, diaree;
    - Manifestări legate de mecanismele compensatorii și de corectare;
    - Respiratorii: hipoventilație compensatorie;
    - Renale: excreție de urină alcalină;
    - Electrolitice: hipopotasemie prin schimbul transcelular H^+/K^+.

6.4.5. Tratamentul alcalozei metabolice

Managementul terapeutic are ca obiective corectarea dezechilibrului hidroelectrolitic și îndepărtarea cauzei primare, incluzând:

- Repleția volemică cu soluții izotone de NaCl 0,9%;
- Corectarea hipopotasemiei cu KCl;
- Oprirea administrării de diuretice;
- În anumite cazuri, utilizarea blocanților receptorilor H_2 sau aspirarea conținutului gastric (în vărsături severe);
- Administrarea de diuretice economisitoare de potasiu în formele rezistente la clorură. [1,3,5,6]

Bibliografie:

1. Tinawi M. Pathophysiology, Evaluation, and Management of Metabolic Alkalosis. Cureus. 2021 Jan 21;13(1):e12841. doi: 10.7759/cureus.12841. PMID: 33628696

2. Borza C, M.D., Noveanu L, Aburel O, Sturza A, Danila M, Fiziopatologie 2 – Note de curs pentru studentii la medicina, Editura „Victor Babeş”, Timisoara, 2022, 186 pag, ISBN general: 978-606-786-297-3, ISBN Vol. II: 978-606-786-299-7.
3. Do C, Vasquez PC, Soleimani M. Metabolic Alkalosis Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment: Core Curriculum 2022. Am J Kidney Dis. 2022 Oct;80(4):536-551. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.12.016. Epub 2022 May 5. PMID: 35525634.
4. Emmett M. Metabolic Alkalosis: A Brief Pathophysiologic Review. Clin J Am Soc Nephrol. 2020 Dec 7;15(12):1848-1856. doi: 10.2215/CJN.16041219. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32586924
5. Khanna A, Kurtzman NA. Metabolic alkalosis. Respir Care. 2001 Apr;46(4):354-65. PMID: 11262555.
6. Alcázar Arroyo R. Electrolyte and acid-base balance disorders in advanced chronic kidney disease. Nefrologia. 2008;28 Suppl 3:87-93. PMID: 19018744
7. Emmett M. Metabolic Alkalosis: A Brief Pathophysiologic Review. Clin J Am Soc Nephrol. 2020 Dec 7;15(12):1848-1856. doi: 10.2215/CJN.16041219. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32586924; PMCID: PMC7769018.

Capitolul 6.5. Acidoza respiratorie

Mircea Munteanu, Denisa Pescari

6.5.1. Definiție

Acidoza respiratorie constituie o tulburare caracterizată prin acumularea de dioxid de carbon (hipercapnie - creșterea primară a presiunii parțiale a dioxidului de carbon - $PaCO_2$) secundar hipoventilației alveolare.[1] Consecința o reprezintă scăderea pH-ului sanguin sub 7,35.[1,2] Excreția renală crescută de protoni și reabsorbția bicarbonatului (HCO_3^-) compensează parțial acest dezechilibru cu scopul restabilirii homeostaziei acido-bazice.[1,3]

6.5.2. Etiologie si clasificare

Acidoza respiratorie apare mai frecvent la pacienții cu afecțiuni respiratorii preexistente, dar nu este exclusă la cei fără patologie pulmonară cunoscută.[4] Poate fi clasificată în acidoză respiratorie acută sau cronică.[1] Cauzele acestei afecțiuni sunt detaliate in Tabelul 6.5.2.1.

Tabel 6.5.2.1. Cauzele acidozei respiratorii [1,5]

Categorie acidoză respiratorie	Etiologie
Acută	• Accident vascular cerebral; • Intoxicație cu opioide; • Anestezie generală; • Aspirație de corp străin; • Traumatisme craniene; • Sindrom Guillain Barre; • Miastenia gravis.
Cronică	• Boală pulmonară cronică obstructivă; • Sindromul de hipoventilație la obez (anterior numit Pickwick); • Scleroza laterală amiotrofică; • Deformări severe toracice - cifoscolioză; • Tumori craniene/edem cerebral.

6.5.3. Fiziopatologie

Acidoza respiratorie este cauzată de hipoventilația alveolară, care determină o creștere a $PaCO_2$.[1] Dioxidul de carbon este recunoscut pentru rolul său esențial în menținerea echilibrului acido-bazic.[6] În context fiziologic, există un interval restrâns al valorilor PCO_2 (38-42 mmHg) ca urmare a echilibrului dintre producerea și eliminarea sa.[1] În cazul hipoventilației, eliminarea CO_2 este afectată, determinând astfel o acumulare excesivă.[7] Aceasta favorizează producția de ioni de hidrogen (H^+) care determină scăderea consecutivă a pH-ului sanguin.[8,9] Răspunsul tampon parțial este reprezentat de creșterea ușoară a concentrației de bicarbonat, care diminuă, dar nu normalizează valoarea pH-ului.[1,10] În plus, există creșteri ușoare ale potasiului seric (K^+) și al calciului ionizat (Ca^{2+}).[1] În cazul acidozei respiratorii acute, răspunsul compensator este reprezentat de creșterea concentrației serice a HCO_3^- cu aproximativ 1 mEq/L pentru fiecare creștere de 10 mmHg a PCO_2. [11,12] Dacă timp de 3-5 zile sau mai mult HCO_3^- continuă să crească progresiv, iar PCO_2 rămâne crescut, se consideră acidoză respiratorie cronică.[1] În această situație, compensarea renală necesită câteva zile[1], iar concentrația bicarbonatului seric se amplifică cu 3,5–4 mEq/L pentru fiecare 10 mmHg de creștere a PCO_2.[11,13,14,15] Acest mecanism fiziopatologic este caracteristic acidozei respiratorii.

6.5.4. Tablou clinic

Tabloul clinic în acidoza respiratorie este divers și reflectă severitatea dezechilibrului acido-bazic, dar și complicațiile asociate hipercapniei. Inițial, simptomatologia este atribuită disfuncției respiratorii, însă sunt implicate și manifestări neurologice, cardiovasculare și renale. Acestea sunt ilustrate în Tabelul 6.5.4.1.

Tabelul 6.5.4.1. Manifestări clinice în acidoza respiratorie[1,5,16-19]

Categorie	Manifestare clinică
Respiratorii	• Dispnee; • Wheezing; • Apnee în somn.
Cardiovasculare	• Hipertensiune pulmonară; • Insuficiență cardiacă; • Cord pulmonar cronic; • Policitemie.
Neurologice	• Encefalopatie hipercapnică; • Incapacitate de concentrare; • Anxietate; • Status mental alterat; • Mioclonii; • Asterixis (flapping tremor); • Convulsii; • Cefalee; • Somnolență diurnă; • Confuzie; • Halucinații; • Delir; • Creșterea presiunii intracraniene; • Comă
Renale	• Retenție salină

6.5.5. Diagnostic

Pe lângă tabloul clinic, diagnosticul acidozei respiratorii necesită și efectuarea analizei gazelor arteriale (ASTRUP). Astfel, este permisă identificarea severității dezechilibrului acido-bazic și diagnosticul diferențial între cele două forme: acută versus cronică. Pentru obiectivarea etiologiei acidozei respiratorii sunt necesare investigații suplimentare. În acidoza respiratorie se decelează:[1]

- **PCO_2 > 45 mmHg;**
- **pH < 7,35;**
- **HCO_3^- > 30 mEq/L** (mai ales în formele cronice);
- Acidoză respiratorie acută: creștere a HCO_3^- cu aproximativ 1 mEq/L pentru fiecare 10 mmHg creștere a PCO_2, instalată în decurs de minute până la ore;[1,11,13-15]
- Acidoză respiratorie cronică: creștere a HCO_3^- cu aproximativ 4 mEq/L pentru fiecare 10 mmHg creștere a PCO_2, apărută progresiv în decurs de 3 până la 5 zile.[1,11,13-15]

Valorile care nu respectă aceste modele sugerează existența unei tulburări acido-bazice mixte, metabolice și respiratorii.

6.5.6. Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al acidozei respiratorii include afecțiuni care conduc către hipoventilație alveolară, prin următoarele mecanisme:[1]

- Deprimarea centrilor respiratori centrali;
- Disfuncția neuromusculară a aparatului respirator;
- Obstrucția căilor aeriene.

Aceste afecțiuni sunt: botulismul, bronșita, astmul bronșic, obezitatea, boala pulmonară cronică obstructivă, paralizia diafragmatică.[1]

6.5.7. Tratament

- Obiectiv principal: identificarea și eliminarea cauzei subiacente;[1]
- Tratamentul trebuie adaptat ca urmare a severității și tipului acidozei: acută sau cronică;[1]
- Acidoza acută necesită intervenție imediată, formele severe fiind amenințătoare de viață;[1]
- Hipercapnia trebuie corectată treptat pentru a evita apariția aritmiilor, convulsiilor sau scăderea perfuziei cerebrale. Scăderea $PaCO_2$ nu trebuie să depășească 10 mmHg/oră, pentru a evita alcalemia serveră și apariția convulsiilor;
- În cazul prezenței letargiei sau alterării stării de conștiență, este necesară monitorizarea în unitățile de terapie intensivă, necesitând intubație endotraheală și ventilație mecanică pentru corectare;[2]
- Cauzele acidozei respiratorii vor fi tratate corespunzător;[1]
- Prezența hipoxemiei indică oxigenoterapia, însă se administrează cu prudență în special la pacienții cu boală pulmonară cronică obstructivă pentru a evita agravarea hipercapniei;[2]
- În boli de tip obstructiv ale căilor respiratorii se vor utiliza bronhodilatatoare: beta-agoniștii, anticolinergicele și metilxantinele;[1,20]
- În situațiile de supradozaj cu opioide, se va administra naloxona.[21,22] Nu este recomandată utilizarea stimulantelor sistemului nervos central;
- În cazul pacienților ventilați mecanic, este recomandată utilizarea volumelor curente reduse;[1]
- Hiopotasemia trebuie corectată, iar administrarea de diuretice trebuie reevaluată, deoarece poate accentua dezechilibrul electrolitic;[23]
- În cazul acidozei respiratorii cronice, tratamentul include: bronhodilatatoare, oxigenoterapie (reducerea graduală până la PO_2 de 60 mmHg), corticosteroizi inhalatori/sistemici și renunțarea la fumat, consultul pneumologic fiind necesar;[24]
- Alcaloza metabolică post-hipercapnică a fost asociată cu spitalizare prelungită și mortalitate crescută în compartimentele de terapie intensivă;[25]
- Screening-ul pentru alcaloza metabolică post-hipercapnică:
- Aport adecvat de K^+ și Cl^-, care facilitează excreția renală a HCO_3^- acumulat;
- În cazuri selecționate, poate fi folosită Acetazolamida oral sau intravenos (efect kaliuretic și bicarbonaturic), fără impact asupra ventilației mecanice.[26]

Bibliografie:

1. Patel S, Sharma S. Respiratory Acidosis. [Updated 2023 Jun 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482430/

2. Mohammad Tinawi. Respiratory Acid-Base Disorders: Respiratory Acidosis and Respiratory Alkalosis. Archives of Clinical and Biomedical Research 5 (2021): 158-168.

3. Gallo de Moraes A, Surani S. Effects of diabetic ketoacidosis in the respiratory system. World J Diabetes. 2019 Jan 15;10(1):16-22. doi: 10.4239/wjd.v10.i1.16. PMID: 30697367; PMCID: PMC6347653.
4. Adler D, Pépin JL, Dupuis-Lozeron E, Espa-Cervena K, Merlet-Violet R, Muller H, Janssens JP, Brochard L. Comorbidities and Subgroups of Patients Surviving Severe Acute Hypercapnic Respiratory Failure in the Intensive Care Unit. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Jul 15;196(2):200-207. doi: 10.1164/rccm.201608-1666OC. PMID: 27973930.
5. Epstein SK, Singh N. Respiratory acidosis. Respir Care. 2001 Apr;46(4):366-83. PMID: 11262556.
6. Hopkins E, Sanvictores T, Sharma S. Physiology, Acid Base Balance. [Updated 2022 Sep 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507807/
7. Patel S, Miao JH, Yetiskul E, et al. Physiology, Carbon Dioxide Retention. [Updated 2022 Dec 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482456/
8. Brinkman JE, Toro F, Sharma S. Physiology, Respiratory Drive. 2023 Jun 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 29494021.
9. Kisaka T, Cox TA, Dumitrescu D, Wasserman K. CO2 pulse and acid-base status during increasing work rate exercise in health and disease. Respir Physiol Neurobiol. 2015 Nov;218:46-56. doi: 10.1016/j.resp.2015.07.005. Epub 2015 Jul 28. PMID: 26226561.
10. Shaw I, Gregory K. Acid-base balance: a review of normal physiology [published correction appears in BJA Educ. 2023 Jan;23(1):39. doi: 10.1016/j.bjae.2022.11.004.]. *BJA Educ*. 2022;22(10):396-401. doi:10.1016/j.bjae.2022.06.003
11. Adrogué HJ, Madias NE. Secondary responses to altered acid-base status: the rules of engagement. J Am Soc Nephrol. 2010 Jun;21(6):920-3. doi: 10.1681/ASN.2009121211. Epub 2010 Apr 29. PMID: 20431042.
12. Arbus GS, Herbert LA, Levesque PR, Etsten BE, Schwartz WB. Characterization and clinical application of the "significance band" for acute respiratory alkalosis. N Engl J Med. 1969 Jan 16;280(3):117-23. doi: 10.1056/NEJM196901162800301. PMID: 5782512.
13. POLAK A, HAYNIE GD, HAYS RM, SCHWARTZ WB. Effects of chronic hypercapnia on electrolyte and acid-base equilibrium. I. Adaptation. J Clin Invest. 1961 Jul;40(7):1223-37. doi: 10.1172/JCI104353. PMID: 13736670; PMCID: PMC290836.
14. Van Yperselle de Striho, Brasseur L, De Coninck JD. The "carbon dioxide response curve" for chronic hypercapnia in man. N Engl J Med. 1966 Jul 21;275(3):117-22. doi: 10.1056/NEJM196607212750301. PMID: 5943727.
15. Brackett NC Jr, Wingo CF, Muren O, Solano JT. Acid-base response to chronic hypercapnia in man. N Engl J Med. 1969 Jan 16;280(3):124-30. doi: 10.1056/NEJM196901162800302. PMID: 5782513.
16. Palmer BF, Clegg DJ. Respiratory Acidosis and Respiratory Alkalosis: Core Curriculum 2023. Am J Kidney Dis. 2023 Sep;82(3):347-359. doi: 10.1053/j.ajkd.2023.02.004. Epub 2023 Jun 21. Erratum in: Am J Kidney Dis. 2024 Jan;83(1):126. doi: 10.1053/j.ajkd.2023.10.005. PMID: 37341662.
17. Jozefowicz RF. Neurologic manifestations of pulmonary disease. Neurol Clin. 1989 Aug;7(3):605-16. PMID: 2671637.
18. Roh D, Merkler AE, Al-Mufti F, et al. Global cerebral edema from hypercapnic respiratory acidosis and response to hyperosmolar therapy. *Neurology*. 2016;86(16):1556-1558. doi:10.1212/WNL.0000000000002584

19. Pippalapalli J, Lumb AB. The respiratory system and acid-base disorders. *BJA Educ*. 2023;23(6):221-228. doi:10.1016/j.bjae.2023.03.002
20. Montuschi P. Pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006;1(4):409-423. doi:10.2147/copd.2006.1.4.409
21. Cove ME, Federspiel WJ. Veno-venous extracorporeal CO2 removal for the treatment of severe respiratory acidosis. Crit Care. 2015 Apr 17;19(1):176. doi: 10.1186/s13054-015-0769-0. PMID: 25927222; PMCID: PMC4403910.
22. van Lemmen M, Florian J, Li Z, van Velzen M, van Dorp E, Niesters M, Sarton E, Olofsen E, van der Schrier R, Strauss DG, Dahan A. Opioid Overdose: Limitations in Naloxone Reversal of Respiratory Depression and Prevention of Cardiac Arrest. Anesthesiology. 2023 Sep 1;139(3):342-353. doi: 10.1097/ALN.0000000000004622. Erratum in: Anesthesiology. 2023 Dec 1;139(6):920. doi: 10.1097/ALN.0000000000004760. PMID: 37402248.
23. Viera AJ, Wouk N. Potassium Disorders: Hypokalemia and Hyperkalemia. Am Fam Physician. 2015 Sep 15;92(6):487-95. PMID: 26371733.
24. Seifter JL, Chang HY. Disorders of Acid-Base Balance: New Perspectives. *Kidney Dis (Basel)*. 2017;2(4):170-186. doi:10.1159/000453028
25. Banga A, Khilnani GC. Post-hypercapnic alkalosis is associated with ventilator dependence and increased ICU stay. COPD J Chronic Obstr Pulm Dis 6 (2009): 437-440
26. Faisy C, Meziani F, Planquette B, Clavel M, Gacouin A, Bornstain C, Schneider F, Duguet A, Gibot S, Lerolle N, Ricard JD, Sanchez O, Djibre M, Ricome JL, Rabbat A, Heming N, Urien S, Esvan M, Katsahian S; DIABOLO Investigators. Effect of Acetazolamide vs Placebo on Duration of Invasive Mechanical Ventilation Among Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 Feb 2;315(5):480-8. doi: 10.1001/jama.2016.0019. PMID: 26836730.

Capitolul 6.6. Alcaloza raspiratorie

Mircea Munteanu, Denisa Pescari

6.6.1. Definiție

Alcaloza respiratorie constituie o tulburare caracterizată prin scăderea primară a presiunii parțiale a dioxidului de carbon - $PaCO_2$) secundar hiperventilației alveolare raportată la producția de CO_2 (hipocapnie primară).[1] Consecința o reprezintă creșterea pH-ului sanguin peste 7,45.[1,2] Scăderea concentrației de bicarbonat (HCO_3^-) compensează parțial acest dezechilibru cu scopul restabilirii homeostaziei acido-bazice.[1,3] În cazul alcalozei respiratorii cronice, compensarea metabolică este eficientă și poate normaliza pH-ul sangvin comparativ cu alte tulburări acido-bazice.[3]

6.6.2. Etiologie si clasificare

În context clinic, această patologie apare ca urmare a unei ventilații alveolare crescute, dezechilibru întâlnit în multiple situații clinice, etiologia sa fiind extrem de variată.[4,5,6] Alcaloza respiratorie poate fi clasificată în acută sau cronică, în funcție de gradul de compensare metabolică a bolii respiratorii.[1] Ratele de mortalitate și morbiditate depind de etiologie.[7] Cauzele acestei afecțiuni sunt detaliate mai jos:

- Cauze respiratorii: astm, fibroză pulmonară, embolie pulmonară, sindrom de detresă respiratorie acută, pneumotorax, laringospasm, hipoxemie (PaO_2 sub 60 mmHg); [2,8,9]
- Sistem nervos central: anxietate, depresie, psihoză, traumatism cerebral, meningită;[9]
- Sarcină (creșterea progesteronului);[8,10]
- Medicamente și toxine: salicilați, nicotină, metilxantine (aminofilină, teofilină);[2,8,10]
- Cauze cardiovasculare: hipotensiune arterială, șoc cardiogen;[2,8,11]
- Cauze hematologice: anemia severă (hemoglobină < 7g/dL);[2,8,10]
- Sistemic: sepsis, febră;[2,8]
- Factori de mediu: altitudini crescute, efort fizic intens;[8]
- Cauze iatrogene: ventilația mecanică.[12,13]

O altă clasificare a alcalozei respiratorii constă în următoarele categorii:

- Secundară unor procese patologice;
- Indusă accidental;
- Indusă deliberat (în scop terapeutic).[8]

6.6.3. Fiziopatologie

Alcaloza respiratorie este cauzată de hiperventilația alveolară, care determină o scădere a $PaCO_2$ sub 35 mmHg (hipocapnie primară).[1,2] Excesul de HCO_3^- este redus cu scopul de a optimiza valorile pH-ului sangvin.[1,3] Mecanismul este denumit compensare metabolică și constă în creșterea eliminării HCO_3^- și creșterea secreției protonilor (H^+) la nivel renal.[1] Așadar, alcaloza respiratorie acută se caracterizează printr-o scădere a concentrației de HCO_3^- cu 2 mEq/l pentru fiecare scădere de 10 mmHg a $PaCO_2$, în timp ce, în alcaloza respiratorie cronică (peste 24 ore), adaptarea metabolică necesită 2-3 zile și se manifestă printr-o scădere a HCO_3^- cu 5 mEq/l pentru fiecare scădere de 10 mmHg a $PaCO_2$.[3] În alcaloza respiratorie acută pot exista inițial niveluri crescute ale HCO_3^-, iar în cea cronică valorile HCO_3^- pot fi scăzute sau normale.[1,2,14,15]

6.6.4. Tablou clinic

Manifestările clinice în cazul alcalozei respiratorii sunt nespecifice, variabile și reflectă cauza care stă la baza hiperventilației. Alcaloza respiratorie acută determină prin vasoconstricție scăderea fluxului sangvin de la nivel cerebral. Tot în acest caz, este deplasată curba de disociere a oxihemoglobinei spre stânga și scăderea ulterioară a disponibilității oxigenului tisular, ce va conduce la inhibarea sistemului respirator.[16] În plus, pot exista tahiaritmii ventriculare la pacienții cu ischemie miocardică.[17]

- Semne și simptome generale: febră, frisoane, diaforeză, slăbiciune, pierdere în greutate;
- Simptomatologie respiratorie: dispnee cu debut acut, ortopnee, tuse seacă sau productivă, wheezing, hemoptizie;[1]
- Simptomatologie cardiovasculară: tahicardie, aritmii atriale sau ventriculare, distensie venoasă jugulară, hipo sau hipertensiune;[1,3,19]
- Simptomatologie neurologică: amețeli, confuzie, anxietate, amorțeli sau parestezii la nivelul membrelor inferioare, convulsii (rar), deficit neurologic focal, tinitus;[3]
- Simptomatologie digestivă: greață, vărsături, hematochezie, icter, melenă, hepatosplenomegalie;[1,3,18]
- Altele: semnul Trousseau, semnul Chvostek.[1,18]

6.6.5. Diagnostic

Pe lângă tabloul clinic și identificarea cauzei care a condus la alcaloză respiratorie, diagnosticul necesită și determinarea analizei gazelor arteriale (ASTRUP). Astfel, poate fi apreciat gradul de severitate al dezechilibrului acido-bazic și diferențierea celor două forme clinice. Din punct de vedere biochimic, alcaloza respiratorie se caracterizează prin:[1,20,21]

- **$PaCO_2$ < 35 mmHg;**
- **pH > 7,45;**
- Forma acută: **HCO_3^- < 24 mEq/L,** rareori **sub 22 mEq/L**;
- Forma cronică: **HCO_3^- < 22 mEq/L,** rareori **sub 15–16 mEq/L**.

6.6.6. Tratament

- Obiectiv principal: identificarea și corectarea patologiei de bază;[1,3]
- Alcaloza respiratorie nu reprezintă o urgență vitală;[1]
- În cazul hipocapniei severe, aceasta nu trebuie corectată rapid, deoarece există riscul de leziuni de reperfuzie prin vasodilatație la nivel cerebral și pulmonar;[8]
- În cazul sindromului de hiperventilație întâlnit la pacienții cu anxietate este necesară efectuarea respirației în mediu închis (precum o pungă de hârtie) cu scopul creșterii valorii $PaCO_2$;[3,10]
- Oxigenoterapia este necesară în cazul pacienților hipoxemici;[3]
- Administrarea Acetazolamidei pe cale orală sau intravenoasă poate fi necesară în managementul cazurior de rău de altitudine;[3]
- Managementul pacienților ventilați mecanic poate include: ajustarea modului de ventilație, creșterea spațiului mort, administrarea sedativelor;[3]
- Este necesară determinarea regulată a ionogramei: inițial există o creștere a K^+ seric secundară activității alfa-adrenergice determinată de hiperventilație; ulterior acesta va

scădea ca urmare a creșterii excreției bicarbonatului.[22,23] În general, hipokaliemia este ușoară, dar există situații când poate deveni severă (sarcină).[24]

Bibliografie:

1. Brinkman JE, Sharma S. Respiratory Alkalosis(Archived) [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482117/
2. Hopkins E, Sanvictores T, Sharma S. Physiology, Acid Base Balance. 2022 Sep 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 29939584.
3. Mohammad Tinawi. Respiratory Acid-Base Disorders: Respiratory Acidosis and Respiratory Alkalosis. Archives of Clinical and Biomedical Research 5 (2021): 158-168. DOI: 10.26502/acbr.50170157
4. Bae K, Jee D. Hyperventilation Syndrome and Sustained Hyperchloremia After Kidney Transplant: Time-Sequence Swing of Acid-Base Interpretation. Exp Clin Transplant. 2018 Dec;16(6):754-756. doi: 10.6002/ect.2018.0099. Epub 2018 Aug 17. PMID: 30119620.
5. Kazmaier S, Weyland A, Buhre W, Stephan H, Rieke H, Filoda K, Sonntag H. Effects of respiratory alkalosis and acidosis on myocardial blood flow and metabolism in patients with coronary artery disease. Anesthesiology. 1998 Oct;89(4):831-7. doi: 10.1097/00000542-199810000-00006. PMID: 9777999.
6. Raphael KL, Murphy RA, Shlipak MG, Satterfield S, Huston HK, Sebastian A, Sellmeyer DE, Patel KV, Newman AB, Sarnak MJ, Ix JH, Fried LF; Health ABC Study. Bicarbonate Concentration, Acid-Base Status, and Mortality in the Health, Aging, and Body Composition Study. Clin J Am Soc Nephrol. 2016 Feb 5;11(2):308-16. doi: 10.2215/CJN.06200615. Epub 2016 Jan 14. PMID: 26769766; PMCID: PMC4741040.
7. Hamdi H, Hassanian-Moghaddam H, Hamdi A, Zahed NS. Acid-base disturbances in acute poisoning and their association with survival. J Crit Care. 2016 Oct;35:84-9. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.05.003. Epub 2016 May 11. PMID: 27481740.
8. Laffey JG, Kavanagh BP. Hypocapnia. N Engl J Med. 2002 Jul 4;347(1):43-53. doi: 10.1056/NEJMra012457. PMID: 12097540.
9. Toews GB. Respiratory acidosis. In: DuBose TD, Hamm LL (eds) Acid-Base and Electrolyte Disorders: A Companion to Brenner and Rector's The Kidney. Philadelphia: Saunders (2002): 129-146.
10. Madias NE, Adrogué HJ. Respiratory alkalosis. In: DuBose TD, Hamm LL (eds) Acid-Base and Electrolyte Disorders: A Companion to Brenner and Rector's The Kidney. Philadelphia: Saunders (2002): 147-164.
11. Adrogué HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. First of two parts. N Engl J Med. 1998 Jan 1;338(1):26-34. doi: 10.1056/NEJM199801013380106. Erratum in: N Engl J Med 1999 Jan 21;340(3):247. PMID: 9414329.
12. Junod AF. Physiopathologie de l'insuffisance respiratoire chronique [Physiopathology of chronic respiratory insufficiency]. Schweiz Med Wochenschr. 1980 Dec 13;110(50):1896-1901. French. PMID: 6782666.
13. Gardner WN. The pathophysiology of hyperventilation disorders. Chest. 1996 Feb;109(2):516-34. doi: 10.1378/chest.109.2.516. PMID: 8620731.
14. Castro D, Patil SM, Zubair M, Keenaghan M. Arterial Blood Gas. 2024 Jan 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 30725604.
15. Piekutowska-Abramczuk D, Rutyna R, Czyżyk E, Jurkiewicz E, Iwanicka-Pronicka K, Rokicki D, Stachowicz S, Strzemecka J, Guz W, Gawroński M, Kosierb A, Ligas J, Puchala M, Drelich-Zbroja A, Bednarska-Makaruk M, Dąbrowski W, Ciara E, Książyk JB, Pronicka E. Leigh syndrome in

individuals bearing m.9185T>C MTATP6 variant. Is hyperventilation a factor which starts its development? Metab Brain Dis. 2018 Feb;33(1):191-199. doi: 10.1007/s11011-017-0122-1. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29116603; PMCID: PMC5769826.
16. Tinawi M. Pathophysiology, Evaluation, and Management of Metabolic Alkalosis. Cureus. 2021 Jan 21;13(1):e12841. doi: 10.7759/cureus.12841. PMID: 33628696; PMCID: PMC7896805.
17. Adrogué HJ, Madias NE. Respiratory Acidosis, Respiratory Alkalosis, and Mixed Disorders. In: Feehally J, Floege J, Tonelli M, et al. (eds) Comprehensive Clinical Nephrology. Philadelphia: Elsevier Inc (2018): 170-183.
18. Morel J, Gergelé L, Dominé A, Molliex S, Perrot JL, Labeille B, Costes F. The venous-arterial difference in CO_2 should be interpreted with caution in case of respiratory alkalosis in healthy volunteers. J Clin Monit Comput. 2017 Aug;31(4):701-707. doi: 10.1007/s10877-016-9897-6. Epub 2016 Jun 10. PMID: 27287759.
19. Park JJ, Choi DJ, Yoon CH, Oh IY, Lee JH, Ahn S, Yoo BS, Kang SM, Kim JJ, Baek SH, Cho MC, Jeon ES, Chae SC, Ryu KH, Oh BH; KorHF Registry. The prognostic value of arterial blood gas analysis in high-risk acute heart failure patients: an analysis of the Korean Heart Failure (KorHF) registry. Eur J Heart Fail. 2015 Jun;17(6):601-11. doi: 10.1002/ejhf.276. PMID: 26096207.
20. Castro D, Patil SM, Zubair M, et al. Arterial Blood Gas. [Updated 2024 Jan 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536919/?utm_source=chatgpt.com
21. Berend K, de Vries AP, Gans RO. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. N Engl J Med. 2014 Oct 9;371(15):1434-45.
22. Krapf R, Caduff P, Wagdi P, Stäubli M, Hulter HN. Plasma potassium response to acute respiratory alkalosis. Kidney Int. 1995 Jan;47(1):217-24. doi: 10.1038/ki.1995.26. PMID: 7731149.
23. Sanchez MG, Finlayson DC. Dynamics of serum potassium change during acute respiratory alkalosis. Can Anaesth Soc J. 1978 Nov;25(6):495-8. doi: 10.1007/BF03007412. PMID: 31968.
24. BMJ Best Practice. *Respiratory alkalosis* [Internet]. London: BMJ Publishing Group; [cited 2025 Jun 12]. Available from: https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/463

Capitolul 6.7. Tulburări mixte: metabolice și respiratorii

Denisa Pescari, Mircea Munteanu

6.7.1. Definiție

Tulburarea mixtă acido-bazică se caracterizează prin prezența concomitentă a două sau trei dezechilibre primare ale homeostaziei acido-bazice în cazul aceluiași pacient, care pot să apară simultan sau în momente diferite. Categoriile de pacienți care prezintă susceptibilitate crescută la dezvoltarea tulburărilor mixte acido-bazice sunt: vârstnicii, pacienții internați în unitățile de terapie intensivă, persoanele cu diabet zaharat și potatorii cronici. Prin urmare, recunoașterea precoce a dezechilibrelor mixte acido-bazice este esențială pentru: prevenirea dezechilibrelor severe ale pH-ului, identificarea unor afecțiuni acute subiacente și managementul corect.

6.7.2. Evaluare

Tulburările mixte ale echilibrului acido-bazic trebuie luate în considerare în următoarele situații:[1]

- Absența răspunsului compensator sau prezența unei supracompensări pentru o tulburare acido-bazică simplă primară;
- Asocierea dintre acidoza și alcaloza metabolică, sugerată de: pH-ul și HCO_3^- în limite optime, în contextul creșterii diferenței anionice (AG);
- Asocierea dintre acidoza metabolică și alcaloza respiratorie, sugerată de: o valoare normală a pH-ului și scăderea HCO_3^-;
- Asocierea dintre acidoza metabolică și acidoza respiratorie, sugerată de: scăderea pH-ului sangvin și o valoarea a HCO_3^- normală sau ușor scăzută;
- Asocierea dintre alcaloza metabolică și acidoza respiratorie, sugerată de: pH în limite și HCO_3^- crescut;
- Asocierea dintre alcaloza metabolică și alcaloza respiratorie, sugerată de: creșterea pH-ului sangvin și valoarea normală a HCO_3^-.

Următorii factori trebuie luați în considerare în cazul evaluării tulburărilor mixte ale echilibrului acido-bazic:[1]

- Contextul clinic al pacientului trebuie evaluat cu atenție; include următoarele aspecte: stabilitatea hemodinamică, prezența sepsisului, prezența hipotensiunii arteriale, necesitatea intubației oro-traheale, afecțiuni metabolice acute (ex. cetoacidoza diabetică), aspirație prin sondă nazo-gastrică;
- Administrarea unor medicamente, precum sedativele;
- Diferența anionică: în limite sau crescută;
- Evaluarea pH-ului sangvin în dinamică: scădere sau creștere (efect aditiv) sau în limite (efect de compensare) și context acut/cronic;
- Determinarea deficitului anionic plasmatic (AG-anionic gap).

Pentru a menține echilibrul electric în compartimentul plasmatic, concentrațiile cationilor și anionilor trebuie să fie egale.[1,2] Prin urmare, nu se înregistrează un deficit anionic real în plasmă, sarcina electrică totală fiind menținută în echilibru.[2] Deficitul anionic este o metodă indirectă de a cuantifica diferența dintre anionii și cationii nemăsurați. Poate fi determinată prin următoarea formulă:[2,3]

$$\mathbf{AG\ (mEq/L) = [Na^+] + [K^+] - [HCO_3^-] - [Cl^-]}$$

Unde: $[Na^+]$ - concentrația serică a sodiului (principalul cation măsurat); $[Cl^-]$ - concentrația serică a clorului (anion major); $[HCO3^-]$ - concentrația serică a bicarbonatului (alt anion major);

- Valori normale ale AG fără corecție**:** 8–12 mEq/L;[2,3]

- Formula pentru AG corectat în hipoalbuminemie:

AG corectat (mEq/L) = AG + 2,5 × [4,0 − albumina serica (g/dL)]

Albumina este un anion major nemăsurat; concentrația albuminei influențează semnificativ AG. Pentru fiecare 1 g/dL scădere a albuminei sub 4 g/dL, se adaugă ~2,5 mEq/L la valoarea AG.[2,3,4]

Profiluri clinico-biochimice ale celor mai frecvent întâlnite tulburări mixte: metabolice și respiratorii

Pentru a interpreta corect profilul biochimic al tulburărilor acido-bazice mixte, este esențială cunoașterea intervalelor optime ale parametrilor acido-bazici și electrolitici serici. Aceste valori sunt prezentate în Tabelul 6.7.2.1.

Tabel 6.7.2.1. Valori de referință ale parametrilor acido-bazici și electroliților serici

Parametru	**Interval optim**
pH	7,35 - 7,45
pCO_2	35 - 45 mmHg
pO_2	80 - 100 mmHg
SaO_2	≥ 95%
HCO_3^-	22 - 26 mEq/L
Exces baze	-2 - +2 mEq/L
AG (anionic gap)	8 - 12 mEq/L
Lactat	< 2 mmol/L
Na^+	135 - 145 mEq/L
K^+	3,5 - 5 mEq/L
Cl^-	98 - 106 mEq/L

Abrevieri: pH - potențial hidrogen ionic; pCO_2 - presiunea parțială a dioxidului de carbon; pO_2 - presiunea parțială a oxigenului; SaO_2 - saturația oxigenului arterial; HCO_3^- - concentrația de bicarbonat seric; AG - diferență anionică; Na^+ - sodiu seric; K^+ - potasiu seric; Cl^- - clor seric.

1. **Acidoză metabolică și alcaloză metabolică**

Această tulburare poate fi observată în două situații:[1]

- Acidoză metabolică secundară bolii cronice de rinichi stadiile G4 și G5 clasificarea KDIGO, de cetoacidoză sau de acidoză lactică, asociată cu o alcaloză metabolică suprapusă secundară prezenței vărsăturilor sau aspirației gastrice prin sonda nazo-gastrică.[1,5,6,7]
- Alcaloză metabolică secundară administrării de diuretice de ansă sau tiazidice, suprapusă peste o acidoză metabolică determinată de cetoacidoză sau leziune acută de rinichi. Rezultatele de laborator compatibile includ:[1,5,6,8]

Valorile electroliților serici și ale gazelor arteriale depind atât de natura, cât și predominanța tulburării acido-bazice prezente.[9,10] Ca urmare a unui mecanism de compensare reciprocă, efectul cumulativ al acestor două dezechilibre determină un pH în limite aproape optime.[6,9] Diferența anionică poate fi doar ușor modificată în situațiile în care acidoza metabolică apare secundar pierderilor digestive (diaree).[8]

- **Biochimic[1]:**

- pH- N;
- PCO_2 -N/↑;
- HCO_3^-- ↑↑;
- AG - ↑;
- Na^+- N;
- K^+- ↓;
- Cl^- ↑ sau ↓.

2. **Acidoză metabolică și alcaloză respiratorie**

Contexte clinice: boală cronică de rinichi stadiul final, acidoză lactică asociată cu sepsisul, cetoacidoză, supradozajul cu salicilați sau trombembolism pulmonal.[1,3,5,7,10] Aceste afecțiuni pot contribui compensator asupra pH-ului sangvin, dar există o scădere mai accentuată a PCO_2 efectului combinat.[3,5,6] În cazul intoxicației cu salicilați, inițial apare alcaloza respiratorie, iar ulterior acidoza metabolică.[3,5,10] Tulburarea dominantă poate fi determinată prin calculul răspunsului compensator corespunzător:

- Acidoza metabolică - dominantă => alcaloza respiratorie asociată este sugerată de o scădere a PCO_2 mai mare comparativ cu acidoza metabolică simplă;[3,6,9]
- Alcaloza respiratorie - dominantă => acidoza metabolică asociată este indicată de o reducere a HCO_3^- mai mare decât cea anticipată într-o alcaloză respiratorie simplă.[3,6,9]

Biochimic:[1]

- pH - N;
- PCO_2 - ↓↓;
- HCO_3^- - ↓↓;
- AG - N/↑;
- Na^+ - N;
- K^+ - N;
- Cl^- - N/↑.

3. Acidoză metabolică și acidoză respiratorie

Contexte clinice: stop cardiac, asociere acidoză lactică și administrare de narcotice sau sedative, boală pulmonară cronică obstructivă.[1,3,5,10] Efectul asupra pH-ului sangvin este cumulativ, ambele contribuind la reducerea sa.[3,5,6] Cel mai frecvent, tulburarea primară este reprezentată de prezența acidozei respiratorii cronice la care se asociază acidoza metabolică (acidoza lactică în cele mai multe cazuri).[1,5,10] AG este crescută, dar poate rămâne în limite în prezența pierderilor intestinale (diaree) sau în prezența unui defect tubular renal.[2,8]

- **Biochimic:**[1]

- pH - ↓↓;
- PCO_2 - ↑↑;
- HCO_3^- - ↓↓;
- AG - N;
- Na^+ - N;
- K^+ - N;
- Cl^- - N.

4. Alcaloză metabolică și alcaloză respiratorie

Contexte clinice: tratament cu diuretice, vărsături, la care se asociază pneumonie sau insuficiență hepatică.[1,5,7] De asemenea, în sarcină poate să apară alcaloza respiratorie secundară poziției ridicate a diafragmului și acțiunii progesteronului, iar în caz de vărsături abundente să existe o alcaloză metabolică suprapusă.[1,3,5] În plus, pacienții ventilați mecanic pot dezvolta alcaloză respiratorie, iar în prezența aspirației nazo-gastrice sunt predispuși la asocierea alcalozei metabolice.[1,5,10] Ambele afecțiuni contribuie la creșterea pH-ului sangvin.[3,5]

- **Biochimic:**[1]

- pH - ↑;
- PCO_2 - ↑;
- HCO_3^- - ↑;
- AG – N;
- Na^+ - N;
- K^+ - N;

- Cl^- - N.

5. **Alcaloză metabolică și acidoză respiratorie**

Contexte clinice: utilizare de diuretice sau prezența vărsăturilor asociate cu boala pulmonară cronică obstructivă sau administrarea de narcotice/sedative (efect: deprimă centrul respirator bulbar);[1,5,7] apare frecvent la pacienți care asociază: BPCO, hipertensiune și insuficiență cardiacă, tratați cu diuretice;[1,5] există tendințe opuse de influențare a echilibrului acido-bazic, așadar, efectul pH-ului este compensator.[3,6]

- **Biochimic:**
- pH - ↑↑;
- PCO_2 - ↑↑;
- HCO_3^- - ↑↑;
- AG – N;
- Na^+ - N;
- K^+ - N/↑;
- Cl^- - N.

6. **Tulburări acido-bazice triple**

Contexte clinice: Deși rare, aceste tulburări pot apărea la pacienți aflați în stare critică;[1,5,10] cetoacidoză diabetică, care asociază vărsături (pierdere de ioni H^+) și dureri abdominale, poate prezenta simultan: acidoză metabolică cu diferență anionică crescută, alcaloză metabolică și alcaloză respiratorie.[1,3,5] Similar, pacienții cu acidoză lactică și ventilați mecanic cu volum curent redus și un ritm respirator redus (hipoventilație alveolară) și aspirați nazo-gastric, pot avea simultan: acidoză metabolică cu diferență anionică crescută, alcaloză metabolică și acidoză respiratorie.[1,7,10]

- **Biochimic:**[1]
- pH - ↑ sau ↓;
- PCO_2 - ↑ sau ↓;
- HCO_3^- - ↑ sau ↓;
- AG - ↑;
- Na^+ - N;
- K^+ - N;
- Cl^- - N.

7. **Acidoza respiratorie acută și acidoza respiratorie cronică**

Context clinic: boală pulmonară cronică obstructivă (acidoză respiratorie cronică) complicată de decompensarea funcției respiratorii sau de administrarea de sedative sau oxigenoterapie în concentrații mari; efectul asupra valorii pH-ului sangvin este de tip cumulativ, asocierea acestor patologii contribuie la accentuarea acidozei; HCO_3^- prezintă o valoare mai mare comparativ cu cea estimată pentru acidoza respiratorie acută (HCO_3^- estimat ≈ 28 mEq/L), respectiv cronică (HCO_3^- estimat ≈ 36 mEq/L). Acest aspect trebuie luat în considerare în contextul suspiciunii unei acidoze respiratorii acute peste o acidoză respiratorie cronică.

6.7.3. Conduită terapeutică

Managementul tulburărilor mixte acido-bazice prezintă un grad de complexitate superior comparativ cu abordarea tulburărilor acido-bazice simple.[1,3,6,10]

Obiectivul principal: identificarea și intervenția terapeutică a cauzelor subiacente.[1,4,6]

Monitorizarea atentă la intervale regulate (ori de câte ori este nevoie) a parametrilor acido-bazici și hidro-electrolitici (Tabel 1), fiindcă tratamentul unei tulburări poate conduce către dezechilibrul celei coexistente.[1,3,5,9]

1. **Acidoză metabolică și alcaloză metabolică:** Corectarea alcalozei metabolice dependente de clor se realizează prin administrarea de soluții de NaCl 0,9%.[1,3,5] În cetoacidoza diabetică, abordarea terapeutică corectă determină ameliorarea acidozei metabolice.[1,3,4] În situațiile de cetoacidoză induse de înfometare sau consum de alcool, administrarea de soluții de glucoză 5% sau 10% este, în general, suficientă.[1,5,11] În cazul pacienților cu boală cronică de rinichi stadii terminale, acidoza metabolică poate fi corectată prin terapie de substituție renală.[1,4,7]
2. **Acidoză metabolică și alcaloză respiratorie:** Nu este recomandată administrarea $NaHCO_3$ fiindcă alcalemia poate fi agravată.[3,5,6,12] Respirația în aerul închis sau reinspirarea aerului expirat (respirarea într-o pungă de hârtie) în unele situații clinice poate corecta alcaloza respiratorie prin creșterea pCO_2.[1,7,12]
3. **Acidoză metabolică și acidoză respiratorie**: În cazul ambelor tulburări, pH-ul sangvin scade sub 7,1;[1,5,11] ținta terapeutică a pH este 7,2-7,28; este recomandată tratarea insuficienței respiratorii, chiar intubația endotraheală în cazuri selecționate;[1,3,10,11] ventilația asistată cu volum crescut determină creșterea pH-ului.[1,4,12]
4. **Alcaloză metabolică și alcaloză respiratorie**: În cazul ambelor tulburări, pH-ul sangvin crește peste 7,5;[1] necesită investigarea și tratarea cauzei, precum: sepsis sau trombembolism pulmonar;[1,5,6] pacienții ventilați mecanic și aspirați nazo-gastric necesită ajustarea suportului ventilator, care poate ameliora alcaloza respiratorie;[1,7,12] administrarea soluțiilor de NaCl și KCl poate corecta alcaloza metabolică hipocloremică, prin mecanismul de excreție renală a bicarbonatului.[3,5,8]
5. **Alcaloză metabolică și acidoză respiratorie**: reducerea rapidă a PCO_2 determină agravarea alcalozei, iar administrarea rapidă și cu volum mare a soluțiilor de NaCl determină scăderea excesivă a pH-ului;[3,6,7] în cazul prezenței acidozei respiratorii cronice, corectarea rapidă a pH-ului sangvin trebuie evitată din cauza riscului de suprimare a stimului ventilator dependent de acidoză.[1,5,10,11]

Bibliografie:

1. Reddi, A.S. (2023). Mixed Acid–Base Disorders. In: Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-25810-7_40
2. Kraut JA, Madias NE. Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. Clin J Am Soc Nephrol. 2007 Jan;2(1):162-74. doi: 10.2215/CJN.03020906. Epub 2006 Dec 6. PMID: 17699401.
3. Rose BD, Post TW. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
4. Adrogué HJ, Gennari FJ, Galla JH, Madias NE. Assessing acid-base disorders. Kidney Int. 2009 Dec;76(12):1239-47. doi: 10.1038/ki.2009.359. Epub 2009 Oct 7. PMID: 19812535.
5. Adrogué HJ, Madias NE. Respiratory acidosis, respiratory alkalosis, and mixed disorders. In: Feehally J, et al., editors. Comprehensive clinical nephrology. 6th ed. St. Louis: Elsevier/ Saunders; 2019. p. 170–83.
6. Emmett M, Narins RG. Mixed acid–base disorders. In: Narins RG, editor. Maxwell & Kleeman's Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. 5th ed. New York: McGraw-Hill,Inc; 1994. p. 991–1107.
7. Kraut JA, Kurtz I. Mixed acid–base disorders. In: Mount DB, Sayegh MH, Singh AJ, editors. Core concepts in the disorders of fluid, electrolytes and acid–base balance. New York: Springer; 2013. p. 307–26.
8. Goodkin DA, Krishna GG, Narins RG. The role of the anion gap in detecting and managing mixed metabolic acid-base disorders. Clin Endocrinol Metab. 1984;13:333–49.

9. Narins RG, Emmett M. Simple and mixed acid–base disorders. Apractical approach. Medicine. 1980:161–82.
10. Rastegar A. Mixed acid–base disorders. In: Gennari FJ, Adrogué HJ, Galla JH, Madias NE, editors. Acid–base disorders and their treatment. Boca Raton: Taylor & Francis; 2005. p. 681–96.
11. Rastegar A. Mixed acid–base disorders. In: Gennari FJ, Adrogué HJ, Galla JH, Madias NE, editors. Acid–base disorders and their treatment. Boca Raton: Taylor & Francis; 2005. p. 681–96.
12. Walmsley RN, White GH. Mixed acid–base disorders. Clin Chem. 1985;31:321–35.

Secțiunea 7. Fiziologia Insulinei

Capitolul 7.1. Descoperirea insulinei

Cristian Guja, Constantin Ionescu-Tîrgoviște

7.1.1. Introducere

Descoperirea insulinei este considerată de mulți ca cea mai importantă descoperire medicală a secolului XX. Părerea personală este că, probabil, după tratamentul cu antibiotice, insulina a salvat cel mai mare număr de vieți în cei 104 ani de la descoperirea sa în anul 1921.

Numeroase controverse au marcat descoperirea insulinei și continuă să o facă chiar și un secol după aceea. În opinia noastră, descoperirea este marcată de 2 paliere complet distincte: 1) Activitatea de cercetare fundamentală cu izolarea și caracterizarea din punct de vedere fiziologic a efectelor biologice ale hormonului antidiabetic. Acest lucru a fost realizat de fiziologul român prof. Nicolae C. Paulescu, Universitatea de Medicină din București, în perioada 1916-1921. 2) Folosirea cu succes a insulinei în tratamentul DZ tip 1 la om. Acest lucru a fost realizat în Ianuarie 1922 de către o echipă de cercetători/medici afiliați Universității din Toronto, Canada cuprinzând pe prof. John JR MacLeod, dr. Frederick G. Banting, Charles H. Best, și prof. James B. Collip.

7.1.2. Cercetări preliminare

Vreme de sute de ani, diabetul zaharat a rămas o *"boală misterioasă"* așa cum a fost descrisă în antichitate de Aretaeus din Cappadocia. Cauza acestuia precum și organul implicat în apariția sa a rămas de asemenea un mister mult timp, în anii 1700 diabetul zaharat fiind caracterizat de Giovanni Battista Morgagni (anatomist italian, fondatorul anatomiei patologice) ca "o boală cu sediu necunoscut" - „*morbus in sede incerta locus*".[1,2] Ulterior, până în a 2-a jumătate a secolului XIX, cauza diabetului a fost localizată la nivel renal (de înțeles dată fiind prezența poliuriei caracteristice), gastric, hepatic etc. Celebrul fiziolog francez Claude Bernard (1813–1878) aduce contribuții deosebite la înțelegerea homeosatziei glucozei, incluzând stabilirea pragului renal de re-absorbție a glucozei, funcția glicogenetică a ficatului etc. În urma unor experimente de puncționare a ventriculului patru cerebral induce diabet experimental (*la grande piqûre diabetique*), sugerând o cauză „angionevrotică" a diabetului zaharat.[1,2]

Datele privind originea pancreatică a diabetului zaharat au început să se acumuleze după anul 1850. În 1869, Paul Langerhans, un tânăr student care realiza teza sa de disertație legată de anatomia pancreasului - „*Contribuții la anatomia microscopică a pancreasului*" - a descris „*insule pancreatice de formă neregulată*", răspândite printre țesutul acinar.[1-3] În 1893, Eduard Laguèsse, anatomist francez, a denumit aceste structuri "Insulele lui Langerhans" și a venit cu o ipoteză cu privire la potențiala lor relație cu secreția internă a pancreasului.[1,2]

O contribuție majoră la înțelegerea cauzei "pancreatice" a diabetului zaharat a avut-o Étienne Lancereaux (1829-1910), profesor de medicină internă la spitalul Hôtel-Dieu din Paris, Franța. Bazându-se pe corelarea datelor clinice cu cele de la examenul anatomo-patologic post-mortem, în 1877 Lancereaux a prezentat două cazuri de diabet zaharat cu debut la vârstă fragedă și deces rapid, în care la examenul patologic a găsit o atrofiere severă a pancreasului. El a numit această formă de boală „*diabet slab - diabet pancreatic*", stabilind pentru prima dată o relație cauzală clară și bine definită între pancreas și diabet.[1,2] Ulterior, în perioada 1877-1885, Lancereaux prezintă în multiple publicații distincția clară între cele 2 forme majore ale diabetului zaharat (așa cum le cunoaștem și astăzi), respectiv diabetul slab (DZ tip 1) și diabetul gras (DZ tip 2).[1,2,4] Din relatările prof. Nicolae Paulescu,

știm că Lancereaux îl convinsese în 1877 pe marele fiziolog Claude Bernard, părintele medicinei experimentale, să demareze un amplu program de cercetare privind cauza pancreatică a diabetului zaharat dar, din păcate, decesul acestuia în 1878 a împiedicat medicina franceză să "*facă o realizare incomparabilă*".[1]

Următorul pas înainte este realizat în anul 1889 de către 2 medici/fiziologi de la universitatea din Strasbourg, la momentul acela în Germania: Joseph von Mering și Oskar Minkowski.[5] În urma unei „polemici" privind rolul sucului pancreatic (secreția pancreatică exocrină) asupra digestiei și absorbției lipidelor la nivel intestinal, cei doi realizează experimental o pancreatectomie totală la câine. După pancreatectomie, din întâmplare, Oskar Minkowski a remarcat la acest câine apariția semnelor clinice caracteristice ale diabetului zaharat și a dovedit prezența acestuia prin identificarea glucozei în urină.[5] Practic în 1889 von Mering și Minkowski dovedesc experimental existența „diabetului pancreatic" ce fusese descris cu 12 ani înainte de către Prof. Lancereaux. Ulterior, în 1892, un alt fiziolog francez, Emmanuel Hédon de la universitatea din Montpellier, aduce dovezi experimentale suplimentare privind asocierea dintre pancreas și diabetul zaharat. El practică pancreatectomia la câine în 2 timpi, realizând inițial o rezecție parțială cu grefarea subcutanată a procesului uncinat pancreatic, intervenție care nu determină apariția diabetului. În al doilea timp, extirparea grefei pancreatice subcutanate duce la apariția acestuia. De asemenea, Hédon arată că printr-o circulație încrucișată între un câine sănătos și un alt câine cu diabet indus experimental, nivelul de glucoză din sânge la câinele diabetic scade semnificativ.[1-3]

Toate aceste date au dus la cristalizarea conceptului că pancreasul are o secreție internă asociată cu reglarea nivelului de glucoză sanguină și apariția diabetului zaharat, cel mai probabil secreția fiind realizată la nivelul insulelor Langerhans. În perioada următoare, între 1893 și 1919, atât în Europa, cât și în Statele Unite, s-au efectuat lucrări experimentale pentru izolarea secreției interne a pancreasului. Numeroși cercetători au reușit să inducă scăderea nivelului de glucoză sanguină la animale de experiment diabetice prin injectarea unor extracte pancreatice, unii dintre ei trecând și la pasul următor de administrare a extractului pancreatic la pacienți umani cu diabet zaharat. Din diferite motive, toți acești cercetători au abandonat proiectele de cercetare respective în ciuda rezultatelor preliminare încurajatoare. Dintre aceștia, conform raportului Comitetului Special al Federației Internaționale de Diabet din 1971 privind cercetările preliminare care au dus la descoperirea insulinei,[1,2] amintim pe Emanuel Hedon și Eugene Gley din Franța, Georg Ludwig Zuelzer din Berlin, Germania, Ernest Lyman Scott, Chicago, SUA, John Raymond Murlin, și Benjamin Kramer, Rochester, SUA, și Israel Simon Kleiner, Institutul Rockfeller, New York, SUA. Din păcate pentru el, dr. Israel Kleiner a părăsit Institutul Rockfeller și a abandonat cercetările în domeniu în ciuda rezultatelor extrem de promițătoare publicate în 1919.[3,6,7]

7.1.3. Descoperirea insulinei – Nicolae C Paulescu 1916-1921

Nicolae C. Paulescu (1869-1931) s-a născut la București unde a absolvit liceul Mihai Viteazul. În 1888 începe studiile medicale la facultatea de medicină de la Paris, iar din 1891 lucrează ca extern în clinica medicală condusă de prof. Lancereaux la spitalul Hôtel-Dieu precum și la Sorbona cu prof. Dastre.[1,2,7] Ulterior, din 1894 este șef al serviciilor medicale la spitalul Notre Dame du Perpetuel – Secours. La Paris susține 2 doctorate, unul în biochimie și unul în medicină. În 1900, refuzând oferte de la universități de prestigiu (Franța, Elveția, SUA), Paulescu decide să se întoarcă în țară unde preia șefia catedrei de Fiziologie de la Facultatea de Medicină din București pe care o va conduce până la decesul din 1931. Activitatea medicală și de cercetare a prof. Paulescu a fost imensă, suficient fiind să menționăm cele 2 opere monumentale publicate în limba franceză: *Traité de Physiologie Médicale* (3 volume publicate între 1919 și 1921) și *Traité de Médecine* Lancereaux-Paulesco (4 volume publicate între 1903 și 1930).[1,2]

Nicolae C. Paulescu

Cercetările privind secreția internă a pancreasului au început încă din timpul perioadei petrecute la Paris, ceea ce reiese și din raportul de activitate științifică din anul 1899 – „*Nous avons en outre, entrepris, en collaboration avec M. le professeur Dastre, un travail, dont le but est d'isoler et d'étudier le produit actif de la sécrétion interne de pancréas. Ce travail sera publié prochainement."*.[1] Activitatea de cercetare pornește de la un concept extrem de clar (și corect fiziopatologic chiar și după 100 de ani) privind patogenia diabetului așa cum este prezentat în vol. 2 al tratatului de medicină Lancereaux-Paulesco : "*Astfel, în absența secreției interne a pancreasului, zahărul sanguin, ne-mai fiind asimilabil, el nu va fi nici stocat sub formă de glicogen și nici asimilat de către țesuturi. El se va acumula în sânge (hiperglicemie), va induce efecte osmotice (poliurie, deshidratare tisulară, polidipsie) și, neputând fi folosit (scădere ponderală, creșterea azotului urinar, polifagie), va fi eliminat în urină (glicozurie) ca orice corp străin.*".[4]

Pornind de la acest concept, Paulescu pune la punct un plan de experimente prin care să demonstreze efectul secreției interne a pancreasului asupra metabolismului glucidic (glucoză sanguină și urinară), proteic (uree sanguină și urinară) și lipidic (corpi cetonici sanguini și urinari). Experimentele începute în 1916 sunt finalizate în 1920 și prezentate în detaliu în volumul 2 al *"Traité de Physiologie Médicale"*.[8] Redăm în cele ce urmează concluziile prezentate în acest tratat:

„*I. - Extractul pancreatic injectat într-o venă periferică, produce:*

1. O diminuare sau chiar o suprimare tranzitorie a hiperglicemiei diabetice, care poate fi înlocuită cu hipoglicemie;

2. O diminuare sau chiar o suprimare tranzitorie a glicozuriei;

3. O scădere a ureei din sânge;

4. O scădere a ureei urinare;

Cu alte cuvinte, injectarea intravenoasă a extractului pancreatic, are un efect, dispariția simptomelor diabetice.

II. Ameliorarea sindromului diabetic începe imediat după injectare. Atinge un maxim la 2 ore și durează aproximativ 12 ore.

Această descoperire, care aruncă o nouă lumină asupra patogenezei diabetului, ne-a dat și cheia tratamentului acestui sindrom.

În acest moment, vom încerca să punem în practică această metodă oteropinică și vom prezenta rezultatele cercetărilor noastre într-o ediție viitoare a acestui manual".[8]

Un nou set de experimente a fost realizat de Paulescu în toamna anului 1920 și iarna anului 1921. Aceste rezultate ale cercetărilor sale anterioare nu numai că au fost confirmate, ci și completate de noi date privind acțiunea hormonului antidiabetic (pe care el îl denumește *pancreină*) asupra nivelului corpilor cetonici sanguini și urinari. Datele complete sunt publicate pe 23 iulie 1921 în 4 articole scurte în revista *Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie de Paris*[9] și pe 31 august 1921 în articolul in extenso intitulat *"Recherche sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive"*[10] publicat în franceză în *Archives Internationales de Physiologie*, cea mai prestigioasă revistă de fiziologie a epocii. La această dată, cercetarea fundamentală care descrie indiscutabil și cu o claritate de cristal secreția endocrină pancreatică, cu toate caracteristicile sale fiziologice și farmacodinamice, a ajuns la un punct care nu va fi atins de nimeni în următorii câțiva ani.

Scopul lui Paulescu a fost de a utiliza „pancreina" în tratamentul diabetului la om (Paulescu 1920) și producția sa la scară industrială. Aceasta este susținută de cererea sa de brevet invenție intitulat „*Pancreina și metoda sa de producție*", înregistrată la 10 aprilie 1922, cu numărul 6254.[1,2,7,11] Situația

economică dificilă din România după primul război mondial și, probabil, lipsa de colaborare cu alți cercetători/medici români implicați în studiul/îngrijirea diabetului explică întârzierea în transferul cercetării științifice fundamentale a lui Paulescu către practica clinică și producția farmaceutică.

7.1.4. Tratamentul cu insulină la om – Echipa de la Toronto 1922

În primăvara anului 1921, Dr. Frederick G. Banting, medic de familie în London, Ontario, Canada, fără nici un background de activitate de cercetare, în vederea pregătirii unei prezentări despre metabolismul carbohidraților pe care o avea de făcut în cadrul laboratorului de anatomie de la Universitatea Western Ontario, se familiarizează cu o serie de lucrări privind funcția pancreasului. Pe acest fond, conform propriilor relatări, are într-o noapte o idee de cercetare revelatoare – „*Banting's Big Ideea*".[12,13] Pentru o imagine cât mai exactă a valorii acesteia, păstrăm textul exact din limba engleză: „***Diabetus.*** *Ligate pancreatic ducts of dog. Keep dogs alive till acini degenerate leaving islets. Try to isolate the internal secretion of these to relieve* ***glycosurea***".[3,12,13] Cu această idee "genială", Dr. Banting îl abordează, propunând un proiect de cercetare, pe prof. John JR MacLeod, titularul catedrei de fiziologie de la a sa *alma mater*, Universitatea din Toronto. Fără entuziasm, prof. MacLeod (care personal nu era un susținător al teoriei „pancreatice" privind patogenia diabetului)[1,12] acceptă desfășurarea proiectului, fără plată, și folosirea laboratoarelor universității (inclusiv câinii pentru experimente) pe parcursul verii anului 1921. Mai mult, prof. MacLeod desemnează și un student asistent pentru proiect - Charles Best. Din relatările viitoare ale acestuia, desemnarea s-a făcut prin tragere la sorți, dând cu banul.[3,12-14]

Proiectul a debutat la sfârșitul lunii Mai 1921. Banting și Best au utilizat metoda Barron de ligatură a ductelor pancreatice așteptând 10 săptămâni „ipotetica" degenerare a pancreasului exocrin și ignorând datele publicate anterior care au arătat că tripsinogenul pancreatic devine activ (tripsină) doar în duoden.[7] Ulterior, ei recurg la pancreatectomia în 2 timpi propusă de Hedon și descrisă mai sus. Folosind aceste metode, primele 2 luni au avut rezultate dezastroase, cu mortalitate foarte mare la câinii operați (14 din 19) și scăderi modeste ale valorilor glicemice folosind extractul de pancreas „*degenerat*". Conform lui Michel Bliss, istoriograf medical canadian, „*întregul program de cercetare nu a fost departe de un eșec total"*.[12,13] Programul de cercetare capătă însă o turnură pozitivă începând cu 3 August 1921 când, în urma unei discuții cu prof. MacLeod (aflat în vacanță în Europa), cei doi renunță la procedeul experimental folosit până atunci și adoptă metoda de pancreatectomie directă practicată și de către Paulescu precum și metoda de prelucrare "la gheață" a pancreasului (ceea ce prevenea distrugerea prin activare enzimatică). Conform lui Bliss, Charles Best îi scrie lui MacLeod: „*Am urmat instrucțiunile dumneavoastră în pregătirea extrasului."* și *„Extrasul părea să aibă un efect marcat*".[1,12] Rezultatele pozitive, reprezentând în fapt o reconfirmare a rezultatelor publicate anterior de Paulescu și alți precursori ai insulinei, sunt confirmate și de menținerea în viață a cățelușei pancreatectomizate *Marjorie* (prezentă într-o fotografie celebră alături de Banting & Best) cu ajutorul injecțiilor de extract pancreatic fetal (Anecdotic, datele ulterioare par să fi arătat că, de fapt, în acest caz se efectuase o pancreatectomie parțială și nu totală).[12,14]

Banting & Best publică pentru prima dată rezultatele cercetării lor experimentale în numărul din luna februarie 1922 al revistei *„Journal of Laboratory and Clinical Medicine"*.[15] În acest articol ei citează lucrările prof. Paulescu publicate în *Compt. Rend. de Soc. de Biol.* în 23 Iulie 1921. Citarea este însă complet eronată, ceea ce nu poate indica decât reaua credință sau totala ignoranță privind acest domeniu științific. În orice caz, este dovada clară că echipa de la Toronto era la curent cu lucrările prof. Paulescu publicate în vara anului 1921. Păstrăm și aici reproducerea fidelă a paragrafului din articolul princeps al lui Banting & Best:

„Paulesco[19] ... He states that injections into peripheral veins produce no effect, and his experiments show that second injections do not produce such marked effect as the first".[15]

Extractele pancreatice obținute de Banting & Best conțineau un procent mare de impurități și reziduuri proteice ceea ce determina frecvent apariția unor abcese sterile la locul de injectare. Pentru creșterea gradului de puritate și concentrare a extractelor, prof. MacLeod aduce în echipă pe James B. Collip, profesor de biochimie la universitatea din Alberta, aflat într-o vizită sabatică la universitatea din Toronto.[3,7,12,13] Începând cu luna decembrie 1921, Collip ameliorează major tehnica de extracție a insulinei din pancreas de fetus de vită (la sugestia prof. MacLeod) ceea ce duce la obținerea unor extracte mai concentrate și mai pure.[12,14]

Pe data de 11 Ianuarie 1922, la insistențele dr. Banting și prin medierea prof. MacLeod, un extract pancreatic preparat de Banting & Best este administrat (7,5 ml dintr-un lichid tulbure, maroniu, în fiecare fesă) unui băiețel de 14 ani, Leonard Thompson, pacient de caritate internat la *Toronto General Hospital* cu diabet de tip 1 sever decompensat și cașexie diabetică. Rezultatul a fost o scădere modestă a glicemiei de la 440 la 320 mg/dL și apariția unui abces steril la unul dintre locurile de injectare. Încercarea a fost considerată un eșec și a dus la hotărârea de a nu mai folosi extractele preparate de Banting & Best.[3,7,12,14] A doua încercare terapeutică, de data aceasta folosind un extract pancreatic pregătit de Collip, este efectuată pe 23 Ianuarie 1922, tot asupra lui Leonard Thompson. Rezultatul a fost de data aceasta spectaculos. Scăderea glicemiei de la 520 la 120 mg/dL, a glicozuriei de la 71 la 9 g pe zi și dispariția cetonuriei, toate în paralel cu ameliorarea vizibilă a stării generale a pacientului .[3,7,12] Până la sfârșitul lunii februarie 1922, deja 6 pacienți cu DZ tip 1 fuseseră tratați cu succes la Toronto General Hospital folosind extractele preparate de James Collip. Medicii implicați în tratarea tuturor acestor pacienți au fost dr. Walter R. Campbell și dr. Almon A. Fletcher.[7,12]

Actul de naștere al tratamentului cu insulină la om fusese practic semnat, meritul principal în această realizare medicală de excepție revenind propriu-zis prof. Collip care a pregătit extractele folosite.

7.1.5. După descoperirea insulinei

La propunerea prof. MacLeod, echipa de la Toronto propune drept insulină (*insulin*) numele pentru extractul pancreatic folosit în tratamentul DZ, făcând totală abstracție că denumirea fusese propusă anterior de fiziologul belgian Jean De Meyer în 1906 (*insuline*) și de către cel englez Edward Sharpey-Schafer în 1916 (*insulin*) pentru hormonul antidiabetic.[1,2,7] Producția pentru a asigura necesarul numărului foarte mare de pacienți începe la *Connaught Antitoxin Laboratories* ale universității din Toronto încă din februarie 1922 și, foarte repede în primăvara 1922, de către firma Eli Lilly din Indianapolis, SUA, ambele obținând din partea universității din Toronto patentul pentru producția insulinei. În 1923, insulina va fi produsă și în Europa la *Nordisk Insulin Laboratorium* din Danemarca, *Burroughs Wellcome* din UK și *Hoechst* (precursorul firmei Sanofi) din Frankfurt, Germania.

Pe 25 Octombrie 1923, Comitetul Nobel acordă prin vot secret Premiul Nobel pentru Fiziologie și Medicină lui Frederick G. Banting și John J.R. MacLeod. Banting alege să împartă premiul cu Charles Best, iar MacLeod cu prof. Collip. Nu este locul aici să prezentăm „lupta feroce" din interiorul echipei canadiene pentru obținerea creditului privind descoperirea insulinei, mergând până la agresiune fizică din partea lui Banting asupra lui Collip[12] și viitoarele încercări de mistificare a istoriei de către Charles Best.[14] Cititorii pot regăsi aceste date in extenso în alte surse bibliografice[1,2,11-14] Amintim doar că Prof. Paulescu a protestat pe 6 Noiembrie 1923 (fără a primi nici un răspuns) la comitetul Nobel, susținând prioritatea sa în descoperirea insulinei.[1,2] Fără a mai comenta valoarea celor 2 lucrări, amintim că articolul princeps al lui Paulescu a fost publicat pe 31 august 1921 (de fapt, după cum am arătat, rezultatele fuseseră publicate deja din 1920 în *Traité de Physiologie Médicale*), iar cel al lui Banting & Best 6 luni mai târziu, în februarie 1922. Descoperirea insulinei este unanim celebrată în anul 1921, an în care singurul care a publicat rezultatele cercetărilor a fost N.C. Paulescu.

În ciuda eforturilor a numeroși istoriografi, medici, cercetători din străinătate și din România (începând cu Prof. Ion Pavel, ctitorul școlii de diabetologie din România și continuând cu prof. Constantin Ionescu-Tîrgoviște și prof. Maria Moța) pentru restabilirea adevărului științific privind descoperirea insulinei, creditarea internațională a prof. N.C. Paulescu pentru descoperirea insulinei rămâne un vis neîmplinit, probabil în parte datorită activității sale politice și publicistice radical naționalist-creștină și violent antisemită care, din păcate, a umbrit valoarea științifică și umană a marelui savant.

Bibliografie:

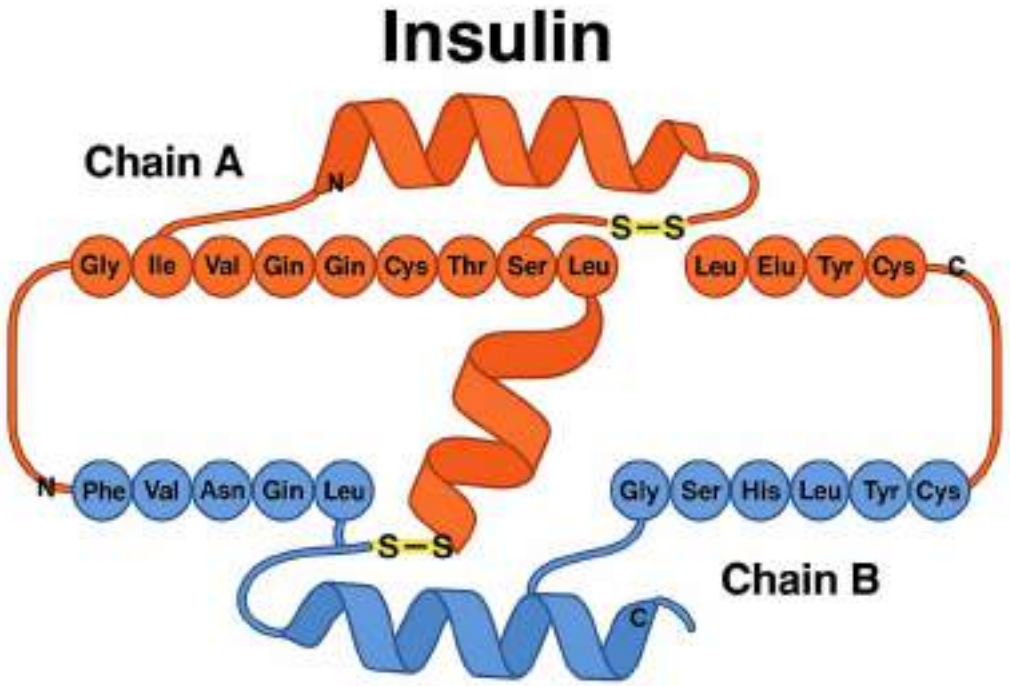
1. Ionescu-Tirgoviste C. The rediscovery of insulin. Bucharest: Editura Geneze; 1996.
2. Ionescu-Tîrgoviște C. Istoria diabetului zaharat. In: Ionescu-Tîrgoviște C editor. Tratat de Diabet Paulescu. Bucureşti:,Editura Academiei; 2004. p. 3-76.
3. Fralick M, Zinman B. The discovery of insulin in Toronto: beginning a 100 year journey of research and clinical achievement. *Diabetologia.* 2021 May;64(5):947-953. doi: 10.1007/s00125-020-05371-6
4. Lancereaux E, Paulesco NC: Traité de Médecine, Tome 2, Paris: Bailleres&Fils, 1912.
5. Mering JV, Minkowski O. Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. *Arch Exp Pathol Pharmakol* 1890; 26: 371–387. doi: https://doi.org/10.1007/BF01831214
6. Kleiner I (1919) The action of intravenous injections of pancreas emulsions in experimental diabetes. *J Biol Chem* 1919; 40: 153-170
7. de Leiva A, Bruguésa E, de Leiva-Pérezb A. The discovery of insulin: Continued controversies after ninety years. *Endocrinol Nutr* 2011; 58(9):449-456. doiI: 10.1016/j.endonu.2011.10.001
8. Paulesco NC. Traité du Physiologie Médicale, vol II, București: Cartea Românească, 1920.
9. Paulesco NC. Action de l'extrait pancrèatique injecté dans le sang, chez un animal diabétique. *Comptes rendus des Seances de la Societé de Biologie et des ses Filiales*. 1921; 85: 555-559
10. Paulesco NC. Recherche sur le role du pancréas dans l'assimilation nutritive. *Arch Int Physiol.* 1921;17: 85-103.
11. Ionescu-Tirgoviste C, Guja C, Ioacără S. Documents regarding the discovery of insulin and its clinical utilisation. Bucharest: Romanian Academy Publishing House; 2005.
12. Bliss M. The discovery of insulin. Chicago: The University of Chicago Press; 1982.
13. Bliss M. 1941 – Banting, a biography. Toronto: University of Toronto Press; 1984.
14. Bliss M. Rewriting medical history: Charles Best and the Banting and Best myth. *J Hist Med Allied Sci* (1993) 48(3): 253–274. https://doi.org/10.1093/jhmas/48.3.253
15. Banting FG, Best CH The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med.* 1922; 87(20): 1046–1051.

Capitolul 7.2. Structura și funcția insulinei

Octavian Savu

7.2.1. Structura insulinei umane

Insulina umană este un hormon polipeptidic format din 51 de aminoacizi organizați în două lanțuri peptidice (lanțul A și lanțul B) unite între ele prin punți disulfidice (Figura 7.2.1.1). Lanțul A are 21 de aminoacizi, iar lanțul B are 30 de aminoacizi. Lanțurile A și B sunt unite prin două punți disulfidice, iar în lanțul A există o punte disulfidică[1].



C = Capăt Carboxi-terminal; **N** = Capăt Amino-terminal; **S-S** = punte disulfidică
Figura 7.2.1.1. Structura insulinei umane

Gena insulinei este localizată pe brațul scurt al cromozomului 11[2] și codifică transcripția ARN mesager specific pentru pre-proinsulină, un pre-prohormon peptidic de 11,5 kD.[3] Reglarea transcripției genei insulinei este inițiată la nivelul secvenței genice promotor specifice și este modulată la acest nivel de factori activatori (în special PDX1) și co-activatori specifici ca răspuns la variațiile glicemiei sau a altor stimuli secretori beta-celulari.[4] Pre-proinsulina este clivată enzimatic specific de către enzimele microzomale imediat după sinteză în reticulul endoplasmic rugos în proinsulină, un prohormon peptidic de aproximativ 9 kD. Proinsulina este apoi transportată în aparatul Golgi unde este împachetată în granule secretorii. Maturarea granulelor secretorii presupune o serie de modificări post-translaționale, caracteristică fiind îndepărtarea proteinelor de suprafață (în special a clatrinei) și proteoliza aproape completă sub acțiunea unor peptidaze (prohormon convertazele PC1/3 și PC2 și carboxipeptidazele E) a proinsulinei în peptidul C (3 kD) și insulină (5,8 kD). În granulele secretorii mature, insulina și peptidul C sunt stocate în cantități echimolare, iar proinsulina rămâne intactă într-o cantitate mică. Stocarea insulinei în granulele secretorii mature se realizează sub formă de hexameri împreună cu ioni de zinc.[4,5]

Pre-proinsulina rămâne stocată intracelular în reticulul endoplasmic rugos până la degradarea în proinsulină.

Proinsulina poate ajunge în cantități mici în circulația portală și sistemică. Este un prohormon cu aproximativ 10% din activitatea insulinei. Are un timp de înjumătățire de trei ori mai mare decât al insulinei și este degradată la nivel renal. Acumularea progresivă în granulele secretorii reprezintă un semn precoce de disfuncție secretorie beta celulară.

Peptidul C nu are o funcție biologică clară, dar secretându-se în cantități echimoleculare cu insulina este folosit ca indicator al secreției endogene de insulină. Are un timp de înjumătățire de trei ori mai mare decât al insulinei și este degradat la nivel renal.

Insulina umană are un timp de înjumătățire plasmatic de 5-6 minute, fiind degradată enzimatic la nivel hepatic (majoritar la eliberarea în circulația portală și apoi, după tranzitul prin circulația sistemică și pătrunderea în hepatocite prin artera hepatică), renal și placentar.[4,6]

Kruszynska și colab.[7] raportează că celula beta pancreatică secretă în circulația portală circa 1,3 unități/oră în condiții bazale și aproximativ 63 unități/zi de insulină. Lotul studiat a inclus adulți sănătoși (n=10), tineri (vârstă medie= 26 ± 5 ani), normoponderali (IMC= 23 ± 3 kg/m^2), la care măsurătoarea s-a realizat pe durata a 24 de ore, cu o dietă standard de cca 2000 kcal/zi. Aproximativ 50% din secreția zilnică de insulină este în condiții bazale, iar cantitatea totală depinde în primul rând de greutate și de ingestia calorică. Secreția bazală, în condiții de post alimentar și glicemie normală (80-100 mg/dl) are loc la intervale regulate (pulsuri la 5 minute).[4,8] Mecanismul sincronizării activității oscilatorii insulare la nivelul întregului pancreas endocrin uman este încă neclar.[4] Dovezi experimentale relativ recente la om[9] sugerează existența unei rețele neurale intra-pancreatice care are rolul de a coordona activitatea secretorie beta celulară. Secreția beta celulară pulsatilă, atât în stare a jeun cât și post-prandial se reflectă direct în circulația portală.[10] Mecanismul prin care hepatocitele sesizează caracterul pulsatil al secreției de insulină nu este însă elucidat.[4]

Secreția stimulată de insulină[11,12] este indusă de ingestia de alimente sau de secretagogi cu efect stimulator direct (glucoză, acizi grași liberi, anumiți aminoacizi, sulfonilureice, parasimpatic), inductor în prezența glucozei (arginină, beta stimulare catecolaminică, agoniști GLP1) sau inhibitor (somatostatină, alfa stimulare catecolaminică, betablocante). Mecanismele secreției stimulate de insulină diferă în funcție de stimul (receptori membranari specifici și căi de semnalizare intracelulară mediate de calciu, diacilglicerol, AMP ciclic sau glicoliza). Durata răspunsului secretor stimulat depinde de tipul stimulului. Insulinemia măsurată în sângele periferic după stimulul alimentar începe să crească după cca. 10 minute, atinge un vârf după cca. 30 minute și revine la nivelul bazal după cca. 2 ore. În schimb, stimularea prin glucoză induce un răspuns secretor insulinic bifazic, cu o creștere rapidă și abruptă a insulinemiei, în primele 5 minute și apoi o creștere lentă și durabilă după cca. 1 oră.

7.2.2. Funcțiile metabolice ale insulinei umane

Funcția metabolică endocrină esențială a insulinei umane este în primul rând anabolică. Organele țintă asupra cărora se exercită această funcție sunt reprezentate de: ficat, mușchi striat, țesut adipos, creier.[13]

La nivel hepatic:

1. Asupra metabolismului glucidic efectul sinergic este reducerea eliberării de glucoză din hepatocite, prin următoarele mecanisme:

- stimulează glicogenogeneza și inhibă glicogenoliza prin stimularea glicogensintetazei și inhibarea glicogen fosforilazei;

- inhibă gluconeogeneza din aminoacizi prin represia enzimelor cheie (fructozo - 1,6 bifosfataza și fosfoenol-piruvat carboxikinaza - PEPCK). Efectul represor se exercită prin activarea transcripției

genice pe calea PI3K-Akt (fostatidil-inozitol 3 kinaza-protein kinaza B) care fosforilează factorul de transcripție FOXO1.

2. Asupra metabolismului lipidic efectul cumulativ este creșterea capitalului hepatic de acizi grași prin următoarele mecanisme:

- stimularea lipogenezei prin efect indirect - de creștere a conversiei glucozei în acizi grași și trigliceride și prin efect direct, enzimatic: stimularea activității acetil-CoA carboxilazei și a sintezei de malonil-CoA și respectiv de acizi grași și trigliceride;

- inhibarea beta-oxidării acizilor grași prin inhibarea carnitin-palmitoil-tranferazei I și inhibarea cetogenezei.

3. Asupra metabolismului proteic efectul sinergic cumulativ este promovare a sintezei de proteine prin activarea transcripției genice la nivel ribozomal și prin creșterea transportului trans-membranar al aminoacizilor.

La nivel muscular striat:

1. Asupra metabolismului glucidic efectul sinergic este creșterea preluării glucozei din circulație, prin următoarele mecanisme:

- stimularea translocării transportorului specific de glucoză GLUT4 către suprafața membranei celulare și, implicit, creșterea captării de glucoză în mușchi;

- stimularea glicolizei prin stimularea hexokinazei II, fosfofructokinazei (FFK) și piruvat kinazei (PK);

- stimularea glicogenogenezei prin efect enzimatic dual - stimulează glicogen sintetaza și inhibă glicogen fosforilaza. Scopul este depozitarea de energie necesară contracției musculare.

2. Asupra metabolismului lipidic efectul este minor și strict limitat în condiții de abundență de glucoză circulantă (fază postprandială) și constă în inhibarea oxidării acizilor grași prin inhibarea carnitin-palmitoil-tranferazei I și inhibarea cetogenezei.

3. Asupra metabolismului proteic efectul sinergic este de creștere a capitalului proteic muscular prin următoarele mecanisme:

- creșterea transportului trans-membranar al aminoacizilor și activarea sintezei proteice prin creșterea transcripției genice pe calea PI3K-Akt-m-TOR (fostatidilinozitol 3 kinaza-protein kinaza B-mamalian target of rapamycin);

- limitarea proceselor de autofagie prin inhibarea degradării ubiquitin-dependente.

La nivelul țesutului adipos efectul metabolic esențial este stimularea lipogenezei (sinteza de trigliceride). Stocarea lipidelor în adipocite sub formă de trigliceride se realizează prin două mecanisme:

- indirect, prin stimularea translocării transportului specific de glucoză GLUT4 în membrana adipocitului și conversia glucozei în glicerol-3-fosfat, substrat esențial pentru esterificarea acizilor grași în trigliceride;

- direct, enzimatic, (a) pe de o parte prin inhibarea lipazei intra-adipocitare (lipaza hormon-sensibilă) și deci, prin inhibarea degradării intra-adipocitare a trigliceridelor, iar pe de altă parte (b) prin stimularea lipoprotein-lipazei capilare (enzimă extracelulară ancorată pe endoteliu), care hidrolizează trigliceridele din lipoproteinele circulante cu eliberarea de acizi grași care pot fi preluați apoi în adipocite pentru sinteza de lipide.

La nivelul creierului, insulina nu influențează captarea de glucoză (creierul este un organ insulino-independent) însă acționează direct asupra unor zone din hipotalamus (mai ales nucleul arcuat) și sinergic cu leptina inducând un efect predominant anorexigen.

Pe lângă funcția endocrină, insulina umană exercită și efecte metabolice paracrine asupra celulelor alfa insulare, a căror secreție de glucagon este inhibată direct.[14]

Bibliografie:

1. Markussen J, Damgaard U, Pingel M, Snel L, Sørensen AR, Sørensen E. Human insulin (Novo): chemistry and characteristics. Diabetes care. 1983;6 (Suppl 1):4-8. doi:10.1042/bj20081029
2. Bell GI, Pictet RL, Rutter WJ, Cordell B, Tischer E, Goodman HM. Sequence of the human insulin gene. Nature. 1980;284(5751):26-32. doi: 10.1038/284026a0
3. Steiner DF, Chan SJ, Welsh JM, Nielsen D, Michael J, Tager HS, et al. Models of peptide biosynthesis: the molecular and cellular basis of insulin production. Clinical and investigative medicine Medecine clinique et experimentale. 1986;9(4):328-36.
4. Tokarz VL, MacDonald PE. The cell biology of systemic insulin function. J Cell Biol. 2018;217(7):2273-89. doi: 10.1083/jcb.201802095
5. Hutton JC. Insulin secretory granule biogenesis and the proinsulin-processing endopeptidases. Diabetologia. 1994;37 (Suppl 2):S48-56. doi: 10.1007/BF00400826
6. Kitabchi AE. Proinsulin and C-peptide: a review. Metabolism: clinical and experimental. 1977;26(5):547-87. doi: 10.1016/0026-0495(77)90099-3
7. Kruszynska YT, Home PD, Hanning I, Alberti KG. Basal and 24-h C-peptide and insulin secretion rate in normal man. Diabetologia. 1987;30(1):16-21. doi: 10.1007/BF01788901
8. Satin LS, Butler PC, Ha J, Sherman AS. Pulsatile insulin secretion, impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. Molecular aspects of medicine. 2015;Apr(42):61-77. doi: 10.1016/j.mam.2015.01.003
9. Tang SC, Baeyens L, Shen CN, Peng SJ, Chien HJ, Scheel DW, et al. Human pancreatic neuro-insular network in health and fatty infiltration. Diabetologia. 2018;61(1):168-81. doi: 10.1007/s00125-017-4409-x
10. Song SH, McIntyre SS, Shah H, Veldhuis JD, Hayes PC, Butler PC. Direct measurement of pulsatile insulin secretion from the portal vein in human subjects. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2000;85(12):4491-9. doi: 10.1210/jcem.85.12.7043
11. Henquin JC. Non-glucose modulators of insulin secretion in healthy humans: (dis)similarities between islet and in vivo studies. Metabolism: clinical and experimental. 2021;Sep(122):154821. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154821
12. Mann E, Sunni, Muna, and Bellin, Melena D. Secretion of Insulin in Response to Diet and Hormones. Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base. 2020. doi: 10.3998/panc.2020.16. Available from: https://pancreapedia.org/reviews/secretion-of-insulin-in-response-to-diet-and-hormones
13. Masharani U, German MS. Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus. In: Gardner D, Shoback D, editors. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology; Ed:. 9th. The McGraw-Hill Companies; New York, NY.; 2011.
14. Andrali SS, Sampley ML, Vanderford NL, Ozcan S. Glucose regulation of insulin gene expression in pancreatic beta-cells. The Biochemical journal. 2008;415(1):1-10. doi: 10.1042/BJ20081029

Capitolul 7.3. Receptorii de insulină, căile de semnalizare și transportorii glucozei

Octavian Savu

7.3.1. Receptorii de insulină

Receptorii insulinici sunt proteine transmembranare (Figura 7.3.1.1) situate pe suprafața celulelor, care recunosc și leagă de insulina circulantă. Ei fac parte din familia receptorilor factorilor de creștere cu activitate tirozin-kinazică.[1,2]

Receptorii de insulină sunt heterotetrameri formați din două subunități α și două subunități β, unite prin legături disulfidice. Subunitățile α se află în întregime extracelulare (domeniul extracelular) și conțin situsul de legare pentru insulină (ligand). Subunitățile β traversează membrana celulară (domeniul transmembranar unic) și posedă domeniul intracelular/intracitoplasmatic cu activitate tirozin-kinazică.

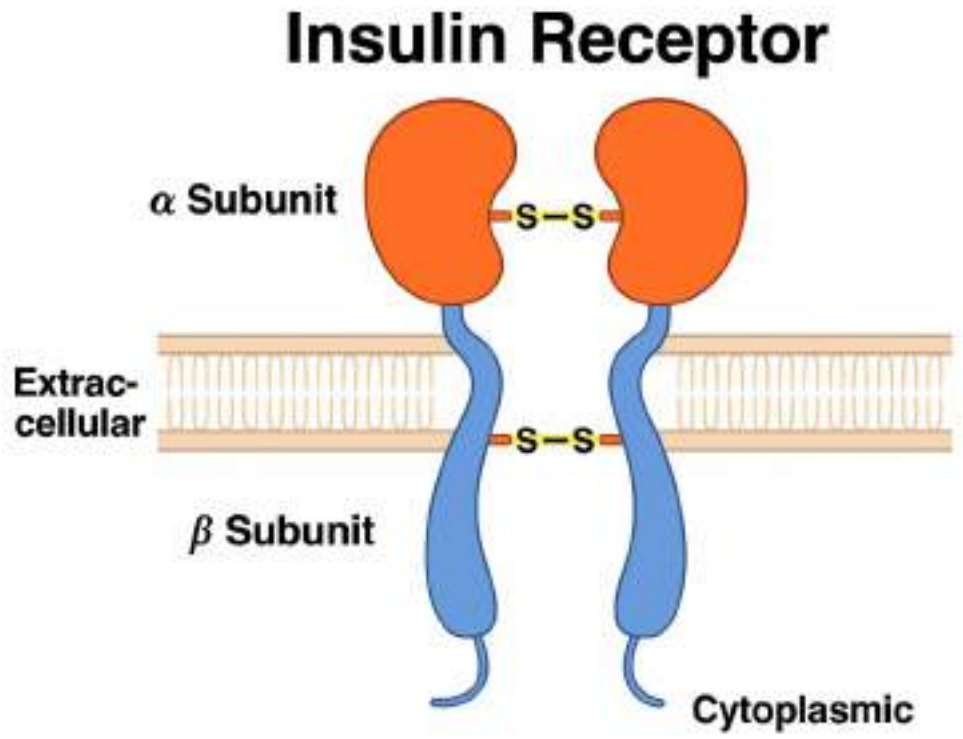


Figura 7.3.1.1. Structura receptorului insulinei umane

Receptorii pentru insulină sunt exprimați în aproape toate tipurile celulare, dar în densitate mai mare în țesuturile dependente de insulină (ficat, mușchi, țesut adipos).

7.3.2. Calea de semnalizare a insulinei umane

Aceasta este activată prin legarea ligandului (insulina circulantă) de domeniul extracelular al receptorului specific și dimerizarea acestuia. Afinitatea și specificitatea receptorului pentru insulină este foarte mare.[3]

Legarea insulinei la subunitatea alfa a receptorului declanșează activarea prin autofosforilare a subunității beta. Activarea subunității beta induce recrutarea unor proteine intracelulare cu funcție de activatori ai procesului de auto-fosforilare (de exemplu: fosfoinositol (PI) 3' kinaza sau proteina 2 legată de receptorul factorului de creștere - growth factor receptor-bound protein-2, GRB2). În cazul insulinei, aceste molecule proteice constituie familia substratelor pentru receptorul insulinei (Insulin Receptor Substrate - IRS). Fiecare proteină activatoare conține două tipuri de domenii structurale înalt conservate (SH2 și SH3) care întrețin și amplifică procesul de auto-fosforilare și de recrutare, condiționând astfel direcția metabolică a căii de semnalizare.

După auto-fosforilarea domeniului tirozin kinazic, se diferențiază două căi distincte de transmitere a efectelor intracelulare ale insulinei.

1. Calea mitogenă. Auto-fosforilarea domeniului kinazic implică interacțiunea domeniului SH2 al GRB2 cu domeniul SH3 al unei alte proteine activatoare (SOS - son-of-sevenless). Rezultatul este declanșarea unei cascade de fosforilări (activări) a unor proteine citoplasmatice cu funcție kinazică a reziduurilor de treonină/serină (MAPK - Mitogen Activated Protein Kinases - Protein Kinaze Activate de Mitogeni). Fosforilarea (activarea) ERK (Extracellular Signal-Regulated Kinases) activează kinaza 6 ribozomală (Ribosomal S6 Kinase – RSK) inducând fosforilarea proteinei S6 ribozomale și astfel sinteza proteică și creșterea celulară.
2. Calea metabolică. Auto-fosforilarea domeniului SH2 al subunității reglatorii p85 a fosfatidil inositol 3 kinazei (PI-3K) induce activarea domeniului catalitic p110 al PI-3K și stimulează sinteza de fosfatidil inositoli (3,4,5 trifosfat și 3,4 bifosfat – PIP3 și PIP2). Rezultatul este activarea prin fosforilare a Protein Kinazei B (PKB).

   Efectele metabolice rezultate sunt reprezentate de:

- stimularea translocării și activității GLUT4 și creșterea transportului intracelular de glucoză;
- activarea fosfo-fructo-kinazei 2 și stimularea glicolizei;
- stimularea glicogen sintetazei și stimularea glicogenogenezei;
- activarea prin fosforilare a m-TOR și a sintezei proteice;
- stimularea activității unor factori de transcripție (în special, FOXO1 – Forkhead box protein O1, SREBP – 1 c (Sterol regulatory element – binding protein 1 c și, PPAR gamma – Peroxisome proliferator – (activated receptor gamma). În acest mod, căile de semnalizare intracelulară indusă de insulină modulează expresia genelor implicate în metabolismul substratelor energetice ale organismului.

În prezența insulinei FOXO1 este fosforilat sub acținea AKT, inactivat și degradat în nucleu. Rezultatul este blocarea gluconeogenezei hepatice (prin inactivarea PEPCK și a Glucozo-6-fosfatazei) și derepresarea glicolizei și lipogenezei hepatice (prin activarea glucokinazei și piruvat dehidrogenazei). Inactivarea FOXO1 de-represează sinteza SREBP – 1 c urmată de activarea acetil CoA carboxilazei și, respectiv, a lipogenezei hepatice.

Modularea exercitată de insulină asupra familiei de receptori nucleari ai PPAR se exprimă în special asupra PPAR gama. Stimulare PPAR gama din țesutul adipos crește stocarea de lipide și diferențierea adipocitară și inhibă producția de citokine proinflamatorii.

Dezactivarea căii de semnalizare a insulinei se realizează prin desprinderea insulinei de pe receptorul specific sau prin mai multe mecanisme care interferă cu receptorul de insulină. Dintre acestea, mai importante sunt: internalizarea (endocitoza) și degradarea receptorului; blocarea receptorului sau IRS de către inhibitori intracelulari specifici (proteine SOCS - Supressor of Cytokine Signaling); defosforilarea reziduurilor tirozinice de pe receptor și IRS sub acțiunea protein tirozin fosfatazei 1 b; fosforilarea IRS pe reziduurile serină/treonină de către kinaze specifice, cu blocarea subsecventă a căii de semnalizare (acest mecanism este foarte important în medierea insulinorezistenței).

7.3.3. Transportorii glucozei

Transportorii glucozei (GLUT – glucose transporters) sunt proteine trans-membranare care facilitează transportul glucozei prin membrana celulară, în sau din compartimentul extracelular în sau din compartimentul intracelular. Traversarea membranei celulare de către glucoză necesită un transportor specific din două motive: a) membrana celulară - o structură lipofilă este impermeabilă la glucoză - o moleculă hidrofilă; b) glicoliza este un proces metabolic celular esențial, mai ales pentru creier.

Cu excepția rinichiului și a intestinului, unde transportul glucozei se realizează împreună cu ionii de sodiu, cu consum energetic, prin intermediul co-transportorului specific glucoză-sodiu, celelalte țesuturi folosesc GLUT, care facilitează difuzia glucozei de la o concentrație mai mare la una mai mică, fără consum energetic.

Familia proteinelor GLUT face parte din super-familia proteinelor transportoare de membrană (Major Facilitator Superfamily – MFS) și este alcătuită din cel puțin 14 membri. Dintre acești, patru (GLUT 1 - GLUT 4) sunt cel mai bine caracterizați din punct de vedere al afinității pentru monozaharide și al expresiei și funcționalității tisulare.[4]

GLUT 1 este exprimat ubicuitar la nivel tisular și este răspunzător de transportul glucozei în condiții bazale, la concentrații mici/normale ale glucozei, deoarece are o afinitate foarte mare pentru glucoză (Km=1-2 mM). Este esențial pentru aportul glucozei în țesuturile glucodependente, în special creier, deoarece este exprimat în celulele endoteliale ale barierei hemato-encefalice.

GLUT 2 este exprimat în celulele beta pancreatice, ficat, rinchi și intestin, fiind răspunzător de transportul glucozei la concentrații mari, deoarece are o afinitate mică pentru glucoză (Km=15-20 mM). Asigură astfel aportul de glucoză în aceste țesuturi în stare post-prandială, de abundență de glucoză și limitează preluarea acesteia în condiții de post alimentar. Este astfel considerat un senzor de glucoză. Expresia la nivelul celulei beta pancreatice asigură aportul de glucoză necesar pentru secreția insulinei.

GLUT 3 este exprimat în special în neuroni, fiind răspunzător de transportul glucozei la concentrații mici, deoarece are o afinitate foarte mare pentru glucoză (Km=1-2 mM).

GLUT 4 este exprimat în mușchiul striat și țesutul adipos. În aceste țesuturi insulino-dependente, insulina inițiază translocarea GLUT 4 stocat intracelular în vezicule specifice către membrana celulară. Ajuns la suprafața membranei celulare, GLUT 4 facilitează influxul de glucoză din compartimentul extracelular în condiții de abundență de substrat (stare post-prandială), contribuind astfel la sinteza de substrate energetice în aceste țesuturi. GLUT 4 este astfel considerat un transportor de glucoză condiționat de insulină.

În mușchiul striat, în timpul exercițiului fizic, concentrația de ATP scade (fiind consumat), iar creșterea concentrației de AMP activează protein kinaza AMP dependentă (AMPK – Adenosine monophosphate - activated protein kinase). AMPK induce independent de insulină translocarea GLUT 4 din veziculele citoplasmatice la suprafața membranei celulare și crește preluarea glucozei în mușchiul în activitate. Astfel, expresia GLUT 4 mediată independent de insulină de către AMPK crește utilizarea glucozei în mușchiul în activitate și contribuie astfel la refacerea ATP din glucoză.

Bibliografie:

1. Ebina Y, Ellis L, Jarnagin K, Edery M, Graf L, Clauser E, et al. The human insulin receptor cDNA: the structural basis for hormone-activated transmembrane signalling. Cell. 1985;40(4):747-58. doi: 10.1016/0092-8674(85)90334-4

2. Hubbard SR, Wei L, Ellis L, Hendrickson WA. Crystal structure of the tyrosine kinase domain of the human insulin receptor. Nature. 1994;372(6508):746-54. doi: 10.1038/372746a0

3. Masharani U, German MS. Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus. In: Gardner D, Shoback D, editors. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology; Ed:. 9th. The McGraw-Hill Companies; New York, NY.; 2011.
4. Thorens B, Mueckler M. Glucose transporters in the 21st Century. American journal of physiology Endocrinology and metabolism. 2010; 298(2):E141-5. doi: 10.1152/ajpendo.00712.2009

Capitolul 7.4. Rolul insulinei în homeostazia glucozei

Carmen Dobjanschi, Eduard Adamescu, Andreea Andrița

7.4.1. Introducere

Nivelul seric al glucozei este menținut în parametri fiziologici printr-un mecanism complex de control ce păstrează echilibrul între producția de glucoză și utilizarea acesteia în țesuturi. Sursele de glucoză sunt de proveniență alimentară, în vena porta, și de proveniență endogenă, în principal prin degradarea glicogenului hepatic și gluconeogeneză hepatică și renală.

Insulina reprezintă factorul cheie în acest mecanism de control care implică și alți hormoni și neuropeptide secretate de pancreas, creier, ficat, intestin, țesut adipos.[1] Pancreasul endocrin, prin secreția de insulină și glucagon, reprezintă organul central de control al metabolismului energetic. Funcționarea defectuoasă a acestui sistem conduce la tulburări metabolice cum ar fi diabetul zaharat de tip 2 sau alte forme de diabet.[2]

Insulina este implicată în homeostazia glucozei prin efectul asupra țesuturilor insulinosensibile, fie că vorbim de cele producătoare de glucoză (ficat, rinichi), fie de cele consumatoare, în principal țesutul muscular și țesutul adipos (Figura 7.4.1.). Ficatul și rinichiul sunt atât producători, cât și consumatori de glucoză insulinosensibili, în timp ce consumul semnificativ al creierului nu este sub controlul insulinei. Fiind un hormon anabolic, insulina facilitează stocarea glucidelor și lipidelor în exces și crește captarea glucozei în periferie.[3]

7.4.2. Acțiunea insulinei la nivel hepatic

Ficatul, care preia și utilizează cea mai mare parte a insulinei secretate în circulația portală, are un rol crucial în homeostazia glucozei prin stocarea acesteia sub formă de glicogen prin glicogenogeneză și prin producția de glucoză prin glicogenoliză și gluconeogeneză.[4] În perioadele scurte de post alimentar furnizarea glucozei are loc prin procesul de glicogenoliză. Pe de altă parte, în perioadele interprandiale și, cu precădere pe timpul nopții, gluconeogeneza reprezintă principala modalitate prin care este asigurat nivelul optim al glucozei. Totodată, acest proces furnizează aproximativ 90% din glucoza endogenă în condițiile postului prelungit (peste 40 de ore).[2] Insulina facilitează procesul de glicogenogeneză, principalul responsabil de controlul glicemic în starea post-absorbtivă alimentară. Deși transportul glucozei în hepatocit nu este dependent de insulină, aceasta inhibă glicogen-fosforilaza și glicogen-sintetaz-kinaza, facilitând astfel formarea de glicogen. În același timp, insulina stimulează procesul de glicoliză prin augmentarea expresiei genei glucokinazei. Pe de altă parte, insulina reduce glicogenoliza prin inhibarea procesului de fosforilare a glicogenului mediat de proteikinaza A. Gluconeogeneza, sinteza de glucoză din alte substrate (lactat, glicerol, piruvat și aminoacizi glucoformatori) este, de asemenea, inhibată de insulină în principal prin reducerea lipolizei și, implicit, scăderea cantității de acizi grași neesterificați și glicerol la nivelul ficatului. Insulina scade activitatea fosfoenolpiruvat-carboxokinazei care catalizează conversia oxaloacetat către fosfo-enol-piruvat, etapă cheie limitantă în gluconeogeneză.[5]

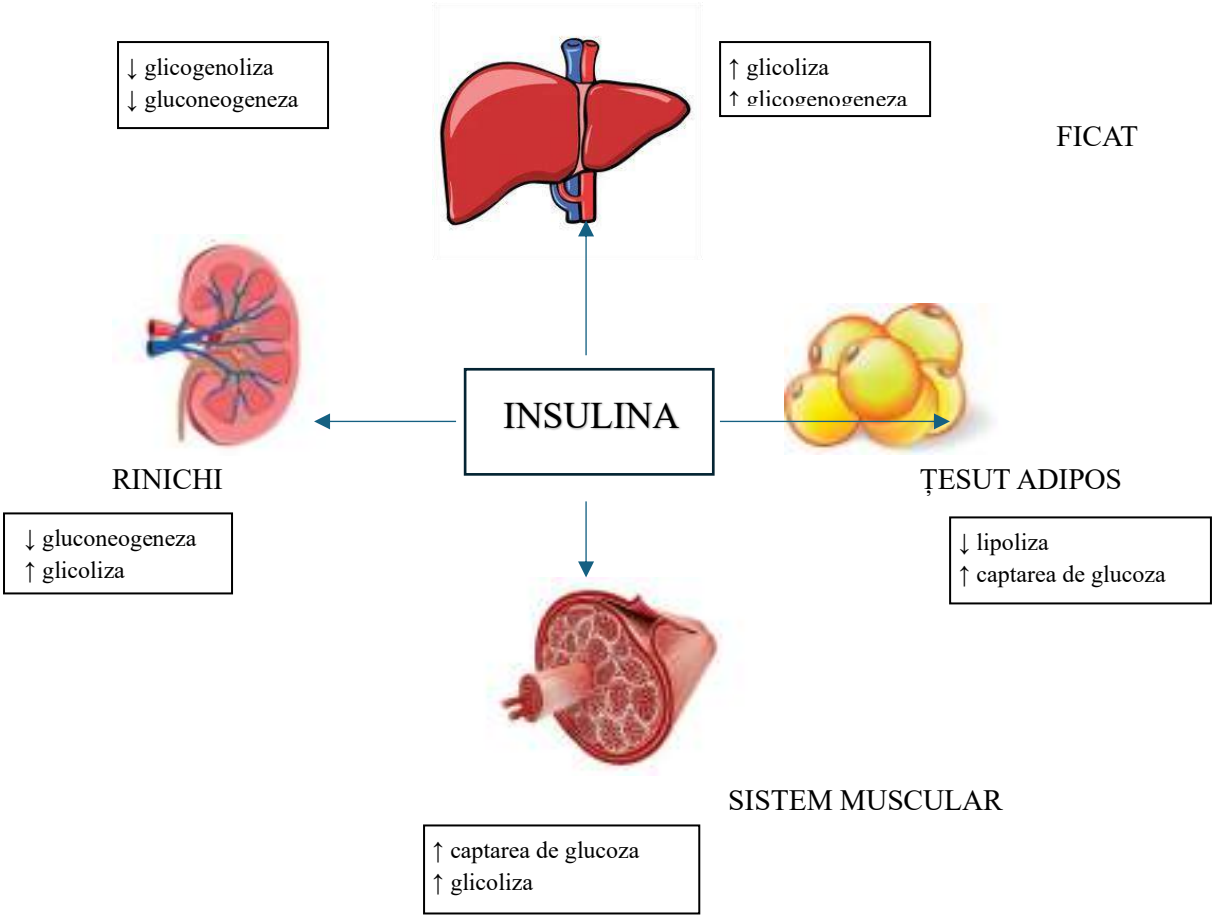


Figura 7.4.1.1. Rolul insulinei în homeostazia glucozei

7.4.3. Acțiunea insulinei la nivel renal

Rinichii au, de asemenea, un rol important în homeostazia glucozei prin intermediul insulinei. Insulina acționează prin intermediul receptorilor săi specifici de la nivel renal, influențând reabsorbția și absorbția glucozei, precum și gluconeogeneza. Procesul de gluconeogeneză renală, care folosește aceleași substrate (mai puțin aminoacizi, utilizați preferențial de ficat) este inhibat de insulină prin mecanisme similare celor hepatice, insulinemia fiziologică supresând producția de glucoză. Limitarea gluconeogenezei renale determină, în condiții de post alimentar, stimularea producției endogene de glucoză la nivel intestinal, fiind asociată cu depozitarea hepatică, sub formă de glicogen. Efectul inhibitor al insulinei asupra gluconeogenezei poate fi atenuat de nivelul seric redus al vitaminei D. Deși reducerea substratului glucogeonezei prin inhibarea lipolizei de către insulină este factorul principal de control, nu sunt excluse nici mecanisme directe intrarenale.[6] Insulina influențează procesul de reabsorbție a glucozei la nivel renal, prin efectul pe care aceasta îl exercită asupra expresiei și activității cotransportorilor de sodiu-glucoză (SGLT1 și SGLT2).[7]

7.4.4. Acțiunea insulinei la nivel muscular

Țesutul muscular este principalul utilizator de glucoză în periferie, captarea musculară fiind sub controlul insulinei, în principal prin creșterea transportului trans-membranar de glucoză. Prin acest proces, țesutul muscular este responsabil în proporție de 80-90% de reducerea nivelului de glucoză la nivel sistemic.[8] Transportorii de glucoză sunt împărțiți în două familii: GLUT (facilitează difuzia trans-membranară a glucozei) și SGLT. Familia GLUT are 14 isoforme, fiecare cu rol specific în

metabolismul glucozei, împărțite în 3 clase. Prima clasă, GLUT 1-4 este larg răspândită în organism și este cea mai bine studiată.[9] La nivelul celulei musculare se găsesc isoformele de transportori de glucoză GLUT 1 și 4. Insulina stimulează translocarea acestor transportori, GLUT 1 în special în perioadele interprandiale sau de fasting și GLUT4 în perioadele postprandiale. Procesul de glicoliză musculară este stimulat atât prin creșterea transportului membranar de glucoză, cât și prin creșterea activității hexokinazei și a fosfo-fructokinazei 6. Procesul de glicoliză continuă și când rezervele de glicogen muscular sunt complete prin formarea de lactat, eliminat în circulație și folosit de ficat pentru glicogenogeneză (ciclul Cori), proces aflat de asemenea sub controlul insulinei. Producția de lactat din glucoză în țesutul muscular insulino-sensibil face că acesta să fie disponibil, pe cale hepatică, în scop anabolic.[10] Un alt produs al glicolizei musculare este alanina, prin ciclul glucoză-alanină, care, de asemenea poate fi utilizată de ficat în gluconeogeneză. Insulina își exercită efectul anabolic prin activarea glicogen sintetazei, cu acumularea de glicogen. Mușchiul scheletic prezintă o sensibilitate sporită față de efectul anti-catabolic al insulinei, prin care aceasta inhibă descompunerea glicogenului.[8] Toate aceste procese fac să existe o captare constantă a glucozei de către țesutul muscular sub acțiunea insulinei.

7.4.5. Acțiunea insulinei la nivelul țesutului adipos

Țesutul adipos nu are doar o simplă funcție de depozit, intervenind de asemenea în homeostazia glucozei prin mecanisme complexe aflate sub controlul insulinei. Celula adipoasă exprimă aceleași isoforme de transportori de glucoză ca și celula musculară, GLUT 1 și 4. În același timp, adipocitul secretă diferiți hormoni și citokine care influențează secreția și sensibilitatea la insulină. Insulina inhibă activitatea lipazei hormono-sensibile și implicit lipoliza, reducând nivelul circulant de acizi grași liberi (AGL) și glicerol ceea ce scade pe de o parte substratul pentru gluconeogeneză și, pe de altă parte, scade oxidarea musculară a AGL cu creșterea consecutivă a utilizării glucozei. Insulina stimulează activitatea lipoprotein-lipazei, crescând clearance-ul plasmatic al AGL scăzând, de asemenea, disponibilitatea acestora pentru utilizare hepatică și musculară accelerând captarea de glucoză.[11] Prin toate aceste efecte, insulina crește utilizarea glucozei drept combustibil tisular în detrimentul lipidelor, favorizând depozitarea acestora.

Există date care susțin că insulina are efect vasodilatator, crescând fluxul sangvin în țesutul muscular și adipos, corelat cu creșterea captării glucozei în țesuturile respective. Efectul este susținut de prezența receptorilor pentru insulină în celulele musculare netede vasculare și în endoteliu și de creșterea fluxului sanguin în membre odată cu creșterea insulinemiei.[12]

Prin toate aceste acțiuni în diferite organe și sisteme, insulina își confirmă rolul central în homeostazia glucozei. Disfuncția secretorie sau de acțiune a insulinei duce la alterarea profundă a metabolismului glucidic, având drept consecință în final apariția diabetului zaharat tip 2.

Bibliografie:

1. Lin EE, Scott-Solomon E, Kuruvilla R. Peripheral Innervation in the Regulation of Glucose Homeostasis. Trends Neurosci. 2021 Mar;44(3):189-202. doi: 10.1016/j.tins.2020.10.015
2. Kubota N, Kubota T, Kadowaki T. Physiological and pathophysiological actions of insulin in the liver. Endocr J. 2025 Feb 3;72(2):149-159. doi: 10.1507/endocrj.EJ24-0192.
3. Norton L, Shannon C, Gastaldelli A, DeFronzo RA. Insulin: The master regulator of glucose metabolism. Metabolism. 2022 Apr; 129:155142. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155142.
4. Cruz-Pineda WD, Parra-Rojas I, Rodríguez-Ruíz HA, Illades-Aguiar B, Matia-García I, Garibay-Cerdenares OL. The regulatory role of insulin in energy metabolism and leukocyte functions. J Leukoc Biol. 2022 Jan;111(1):197-208. doi: 10.1002/JLB.2RU1220-847R.

5. Powers AC, Stafford JM, Rickels MR. Diabetes Mellitus: Complications. In: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J, Holland S, Langford C. eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 22nd Edition. McGraw Hill; 2026. https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3541&sectionid=296169594.
6. Daza-Arnedo R, Rico-Fontalvo J, Aroca-Martínez G, Rodríguez-Yanez T, Martínez-Ávila MC, Almanza-Hurtado A, Cardona-Blanco M, Henao-Velásquez C, Fernández-Franco J, Unigarro-Palacios M, Osorio-Restrepo C, Uparella-Gulfo I. Insulin and the kidneys: a contemporary view on the molecular basis. Front Nephrol. 2023 Aug 3;3:1133352. doi: 10.3389/fneph.2023.1133352.
7. Gronda E, Jessup M, Iacoviello M, Palazzuoli A, Napoli C. Glucose Metabolism in the Kidney: Neurohormonal Activation and Heart Failure Development. J Am Heart Assoc. 2020 Dec;9(23):e018889. doi: 10.1161/JAHA.120.018889.
8. Calderón-DuPont D, Torre-Villalvazo I, Díaz-Villaseñor A. Is insulin resistance tissue-dependent and substrate-specific? The role of white adipose tissue and skeletal muscle. Biochimie. 2023 Jan;204:48-68. doi: 10.1016/j.biochi.2022.08.021.
9. Chadt A, Al-Hasani H. Glucose transporters in adipose tissue, liver, and skeletal muscle in metabolic health and disease. Pflugers Arch. 2020 Sep;472(9):1273-1298. doi: 10.1007/s00424-020-02417-x.
10. Merz KE, Thurmond DC. Role of Skeletal Muscle in Insulin Resistance and Glucose Uptake. Compr Physiol. 2020 Jul 8;10(3):785-809. doi: 10.1002/cphy.c190029.
11. Scheja L, Heeren J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. Nat Rev Endocrinol. 2019 Sep;15(9):507-524. doi: 10.1038/s41574-019-0230-6.
12. Fu J, Yu MG, Li Q, Park K, King GL. Insulin's actions on vascular tissues: Physiological effects and pathophysiological contributions to vascular complications of diabetes. Mol Metab. 2021 Oct;52:101236. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101236.

Capitolul 7.5. Alți factori reglatori ai homeostaziei glucozei

Gabriela Radulian, Carmen Dobjanschi, Andreea Andrița

7.5.1. Introducere

Homeostazia glucozei implică o serie de mecanisme complexe de reglare, implicate în menținerea nivelul plasmatic în parametri fiziologici, în condiții precum starea de post alimentar, starea postprandială sau exercițiul fizic. Aceste procese exprimă stabilitatea dintre aport și consum, fiind esențială pentru funcționarea optimă a organismului, în special a creierului, care utilizează glucoza ca principală sursă de energie. Echilibrul glicemic este influențat de factori precum sistemul nervos central, pancreasul, ficatul, mușchii scheletici, țesutul adipos, glanda tiroidă sau glandele suprarenale.[1,2]

Rețeaua neuro-endocrină, alcătuită din hormoni și neuropeptide, joacă un rol crucial în reglarea metabolismului glucozei. Rolul pancreasului endocrin este inconstestabil, prin secreția de insulină și glucagon care, prin acțiune antagonistă, previn hiperglicemia postprandială și hipoglicemia bazală.[1-3] Pe de altă parte, o serie de mediatori neurohormonali permit reglarea cu o mai mare acuratețe a nivelului de glucoză din sânge. Hormonii increținici, catecolaminele, glucocorticoizii, somatostatina, hormonii tiroidieni și hormonul de creștere contribuie la reglarea homeostaziei glucozei. [4]

Hipotalamusul este un factor reglator cheie al homeostaziei glucozei la nivelul sistemului nervos central. El influențează gluconeogeneza hepatică într-o manieră insulino-dependentă, precum și apetitul. Mecanismele insulino-independente implică acțiunea leptinei.[5] Progresele în neuroștiință au evidențiat circuite neuronale complexe și rolul trunchiului cerebral în menținerea homeostaziei glucozei.[6]

7.5.2. Factori hormonali

Principalii hormoni hiperglicemianți implicați în homeostazia glucozei sunt reprezentați de glucagon, cortizol, epinefrină și hormon de creștere, ale căror efecte generează modificări metabolice la nivel hepatic, muscular și adipocitar.[4]

7.5.2.1. Glucagonul

Glucagonul este secretat de celulele α pancreatice, fiind alcătuit din 29 de aminoacizi. Precursorul său este proglucagonul, scindat sub acțiunea enzimatică a proconvertazei-2. Receptorii pentru glucagon fac parte din familia celor cuplați cu proteina G, exprimați în mare parte la nivel hepatic (periportal). Au fost descrise și alte situsuri ale receptorilor de glucagon, precum insulele pancreatice, rinichii, tractul gastro-intestinal, splina, cordul, limfoblaștii și creierul. Glucagonul își exercită efectul hiperglicemiant prin legarea de receptorul specific, activând adenilat ciclaza și creșterea AMPc intracelular, calea protein kinazei A (PKA), a fosfolipazei hepatice și creșterea influxului celular de calciu.[7,8]

Glucagonul acționează prioritar la nivel hepatic asupra metabolismului glucidic, astfel: stimulează gluconeogeneza și glicogenoliza, inhibă glicogenogeneza și scade glicoliza.[7]

Rezultatul constă în creșterea eliberării hepatice de glucoză, cu scopul de a combate hipoglicemia în condiții de post alimentar sau efort fizic. Totuși, glucagonul asigură homeostazia glucozei pe perioade scurte, controlul glicemic în perioadele de post prelungit fiind asigurat de cortizol. De asemenea, modulează metabolismul aminoacizilor și al lipidelor în condiții de stres metabolic. El stimulează catabolismul proteic, precum și expresia transportorilor pentru aminoacizii glucogenici (alanină, glicină, lisină, glutamină, histidină, asparagină etc.) cu creșterea influxului la nivel hepatocitar, fiind în final utilizați ca substrat pentru gluconeogeneză. Nu în ultimul rând, scade lipogeneza și crește oxidarea acizilor grași, cu formare de corpi cetonici ca sursă alternativă de energie.[7,8]

Efectele pleiotrope ale glucagonului apar ca urmare a legării acestuia de receptorii extrahepatici. La nivel pancreatic acționează asupra celulelor β și accentuează insulino-secreția, atât prin interacțiunea directă cu receptorii pentru glucagon, cât și prin interacțiunea încrucișată cu receptorii GLP1. În consecință, glucagonul generează și alte efecte similare cu ale GLP1: reduce motilitatea intestinală și întârzie evacuarea gastrică, scade apetitul și crește sațietatea prin acțiune la nivel central. Pentru a menține echilibrul între absorbția și excreția glucozei, la nivel renal, glucagonul sporește filtrarea glomerulară și absorbția apei. El accentuează metabolismul energetic, creșterea consumului vizând în special țesutul adipos brun. La nivel cardiac, glucagonul are efecte cronotrope și izotrope și crește volumul-bătaie.[7,8]

Factorii care stimulează secreția glucagonului sunt: hipoglicemia, hormonul de creștere, activitatea fizică, acizii grași, concentrația crescută a calciului. Pe de altă parte, factorii care inhibă secreția hormonală sunt reprezentați de hiperglicemie, insulină, secretină și somatostatină.[4]

În condiții de hipoglicemie, secreția glucagonului se intensifică prin acțiunea directă de stimulare a celulelor α. În mod indirect, hipoactivitatea β celulară atenuează mecanismul paracrin inhibitor al insulinei, amilinei, serotoninei și zincului asupra celulelor α. Mai mult decât atât, scade secreția urocortinei 3, care inhibă secreția de glucagon prin intermediul somatostatinei secretată de celulele δ. Pentru a combate hipoglicemia, secreția glucagonului este modulată și prin mecanisme autonome, ce implică deopotrivă sistemul nervos simpatic și parasimpatic.[9]

7.5.2.2. Cortizolul

Cortizolul reprezintă principalul hormon glucocorticoid, sintetizat din colesterol și secretat la nivelul cortexului glandelor suprarenale. Axul hipotalamo-hipofizo-adrenal reglează secreția cortizolului, astfel încât nivelul său maxim se înregistrează dimineața, fiind asociat cu ritmul circadian. La nivel circulant se regăsește în mare măsură legat de proteine, însă doar forma liberă este activă din punct de vedere biologic.[10]

Cortizolul intervine în homeostazia glucozei prin multiple mecanisme care asigură energia necesară răspunsului de luptă/fugă în condiții de stres. Nivelul crescut de cortizol accentuează gluconeogeneza pentru a facilita producerea de energie prin reacții de fosforilare și oxidare. În plus, reduce glicogenogeneza hepatică. La nivel muscular limitează utilizarea glucozei. Pe de altă parte, prin procesul de proteoliză generează aminoazici glucogenici, cu rol în gluconeogeneză. În țesutul adipos, cortizolul favorizează lipoliza, cu eliberare de acizi grași liberi, fiind sursă energetică pentru alte celule. Nu în ultimul rând, cortizolul reduce secreția pancreatică a insulinei și o crește pe cea a glucagonului. În plus, intensifică acțiunea catecolaminelor, în special cea a epinefrinei.[10,11]

7.5.2.3. Epinefrina

Epinefrina (adrenalina) este secretată de la nivelul medularei suprarenale de către celulele cromafine. Efectul hiperglicemiant constă în stimularea gluconeogenezei și a glicogenolizei la nivel hepatic. La nivel pancreatic, epinefrina inhibă pe de-o parte secreția de insulină, iar pe de altă parte stimulează secreția de glucagon. În plus, reduce activarea insulinei, prin acțiune asupra tirozin kinazei. La nivel muscular, efectul adrenalinei este mai accentuat comparativ cu cel al glucagonului. Ea limitează absorbția glucozei prin intermediul GLUT 4 și stimulează glicogenoliza. [4,12]

7.5.2.4. Hormonul de creștere

Celulele somatotrofe de la nivelul glandei pituitare anterioare secretă în mod pulsatil hormonul de creștere (GH), alcătuit din 191 de aminoacizi. Hipotalamusul reglează secreția GH prin intermediul hormonului de eliberare a GH (GHRH) și a somatostatinei. În afară de rolul său principal de stimulare a creșterii tisulare, GH stimulează și gluconeogeneza hepatică. La nivel muscular, scade absorbția glucozei și determină insulinorezistență. La nivel pancreatic, determină hiperplazia celulelor β și controlează insulinosecreția dependent de glucoză. Creșterea nivelului plasmatic al glucozei are loc prin

neutralizarea efectelor insulinice sau prin acțiunea GH asupra hipotalamusului, implicând neuronii nucleului ventromedial cu rol în contrareglare. Prin intermediul IGF-1 (factor de creștere asemănător insulinei) secretat la nivel hepatic (după cuplarea GH cu receptorul specific de la acest nivel), GH acționează indirect asupra metabolismului glucidic. IGF-1 acționează la nivel hepatic unde inhibă gluconeogeneza, dar și la nivel cerebral, generând ameliorarea insulino-sensibilității și efectul anorexigen.[13]

7.5.3. Factori neurofiziologici

7.5.3.1. Sistemul nervos central (SNC)

Circuitele neuronale joacă un rol esențial în homeostazia glucozei. Variațiile glicemiei și ale hormonilor de contrareglare sunt recepționate neuronal la nivelul hipotalamusului și trunchiului cerebral. În hipotalamus, neuronii gluco-senzoriali (excitatori și inhibitori) sunt prezenți în nucleii arcuat, ventromedial, dorsomedial, laterali și paraventriculari. Ei detectează nivelul extracelular al glucozei și comunică cu „regiuni cheie" de la nivelul trunchiului cerebral care, la rândul lor, modulează eliberarea hormonilor implicați în homeostazia glucozei pe calea nervului vag sau a măduvei spinării. Trunchiul cerebral intervine în homeostazia glucozei prin intermediul nucleului parabrahial și a neuronilor gluco-senzoriali de la acest nivel, implicați în contrareglare printr-un mecanism dependent de colecistokinină.[6]

7.5.3.2. Sistemul nervos periferic (SNP)

Sistemul nervos autonom menține echilibrul energetic prin inervația simpatică și parasimpatică a țesuturilor metabolice periferice. El este implicat în procesele de contrareglare prin neurotransmițătorii și neuropeptidele eliberate la nivelul terminațiilor nervoase.[2]

Componenta simpatică:

- La nivel pancreatic: stimulează secreția de glucagon și inhibă secreția de insulină; reduce secreția somatostatinei și a polipeptidului pancreatic;
- La nivel hepatic: stimulează glicogenoliza și inhibă glicogenogeneza; influențează gluconeogeneza prin intermediul neuropeptidelor galanină (rol stimulant) și neuropeptidul Y (rol inhibitor);
- În țesutul adipos: inhibă secreția leptinei.[2]

Sistemul nervos parasimpatic:

- La nivel pancreatic: stimulează faza cefalică a insulino-secreției și secreția de glucagon; insulino-secreția e accentuată de către acetilcolină (Ach). Receptorii muscarinici leagă Ach, efectele acesteia fiind intensificate de către neuropeptide precum peptidul intestinal vasoactiv (VIP);
- La nivel hepatic: stimulează glicogenogeneza, inhibă gluconeogeneza; acțiune indirectă prin ameliorarea insulino-sensibilității la nivel muscular și adipocitar.[2]

7.5.4. Factori nutriționali

Raportul macronutrienților din compoziția dietei reprezintă un factor esențial în reglarea homeostaziei glucozei. Unul dintre principalele mecanisme incriminate prin care factorii nutriționali intervin în menținerea echilibrului glicemic este reprezentat de eliberarea hormonilor incretinici de la nivel intestinal. GLP1 și GIP modulează secreția hormonilor pancreatici, generând efecte precum stimularea insulino-secreției și modularea secreției de glucagon. În plus, GLP1 potențează expresia GLUT4 în țesuturile periferice.[14]

Carbohidrații reprezintă principala categorie de macronutrienți ce intervine în metabolismul glucozei, stimulând secreția de insulină ca răspuns la creșterea nivelului plasmatic al glucozei. Efectele

directe și indirecte prin care carbohidrații simpli (cu precădere fructoza) acționează asupra homeostaziei glucozei implică răspunsuri metabolice, hormonale, neuroenterice și inflamatorii. [14]

Proteinele reglează homeostazia glucozei fie prin stimularea insulino-secreției sau creșterea insulino-sensibilității, fie prin reducerea absorbției intestinale de glucoză sau a expresiei transportorilor la acest nivel. La nivel enteric, transportorii de glucoză (GLUT2 și SGLT1) și peptide (PepT1) acționează prin feedback negativ. Prezența peptidelor reduce expresia GLUT2 pe suprafața enterocitelor, ca răspuns homeostatic dependent de compoziția conținutului intestinal.[15]

Aportul nutrițional crescut de acizi grași saturați perturbă homeostazia glucozei, prin reducerea absorbției la nivel muscular și blocarea căilor inhibitorii ale gluconeogenezei hepatice. Pe de altă parte, acizii grași mono- și polinesaturați influențează în mod pozitiv procesele metabolice, prin stimularea secreției GLP1. Astfel, calitatea lipidelor reprezintă un determinant cheie în reglarea homeostaziei.[14]

7.5.5. Activitatea fizică

În timpul exercițiilor fizice este utilizat glicogenul de la nivel muscular, ceea ce stimulează absorbția glucozei prin redistribuirea transportorilor specifici pe suprafața celulară. Desfășurarea activității fizice în condiții de hipoxie reprezintă o alternativă a reglării homeostaziei glucozei, ținând cont că activarea transportorilor de glucoză este similară cu cea rezultată în cadrul exercițiilor fizice de intensitate crescută.

Pe durata desfășurării activității fizice, echilibrul glicemic este menținut prin creșterea absorbției musculare a glucozei, scăderea absorbției intestinale a glucozei și gluconeogeneza hepatică. Gluconeogeneza hepatică este mediată hormonal, prin creșterea nivelului de glucagon, catecolamine și cortizol.[16]

7.5.6. Microbiota

Studii recente au evidențiat rolul microbiotei intestinale în metabolismul glucidic, cu acțiune asupra gluconeogenezei hepatice, prin reglarea sintezei aminoacizilor glucogenici la nivel hepatic.[17] Bacteriile intestinale Akkermansia muciniphila, Bifidobacterium longum, Faecalibacterium prausnitzii, grupul Clostridium leptum și genul Faecalibacterium sunt asociate cu reducerea glicemiei. Pe de altă parte, cele din genul Dorea au efect opus.[18]

Homeostazia glucozei este un proces eterogen, influențat de factori hormonali, neurofiziologici, nutriționali și de activitatea fizică. Hormoni precum glucagonul, cortizolul, epinefrina și hormonul de creștere joacă roluri esențiale în reglarea nivelului de glucoză din sânge. Sistemul nervos central și periferic contribuie la menținerea echilibrului glicemic prin mecanisme complexe. De asemenea, dieta și activitatea fizică au un impact semnificativ asupra metabolismului glucozei, iar microbiota intestinală contribuie la reglarea gluconeogenezei hepatice.

Bibliografie:

1. Häusl AS, Balsevich G, Gassen NC, Schmidt MV. Focus on FKBP51: A molecular link between stress and metabolic disorders. Mol Metab. 2019 Nov;29:170-181. doi: 10.1016/j.molmet.2019.09.003
2. Lin EE, Scott-Solomon E, Kuruvilla R. Peripheral Innervation in the Regulation of Glucose Homeostasis. Trends Neurosci. 2021 Mar;44(3):189-202. doi: 10.1016/j.tins.2020.10.015
3. Nirmalan N, Nirmalan M. Hormonal control of metabolism: regulation of plasma glucose. Anaesthesia & Intensive Care Medicine. 2023 Oct 1;24(10):618–23. doi: 10.1016/j.mpaic.2023.07.001.
4. Mujtahid M. Blood glucose regulating hormones and their physiological and biochemical roles. Journal of Experimental Sciences. 2020 Dec 4;44–9. doi:10.25081/jes. 2020.v11.6570
5. Fujikawa T. Central regulation of glucose metabolism in an insulin-dependent and -independent manner. J Neuroendocrinol. 2021 Apr;33(4): e12941. doi:10.1111/jne.12941

6. Lin Z, Xuan Y, Zhang Y, Zhou Q, Qiu W. Hypothalamus and brainstem circuits in the regulation of glucose homeostasis. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2025 Apr 1;328(4): E588-E598. doi:10.1152/ajpendo.00474.2024
7. Capozzi ME, D'Alessio DA, Campbell JE. The past, present, and future physiology and pharmacology of glucagon. Cell Metab. 2022 Nov 1;34(11):1654-1674. doi: 10.1016/j.cmet.2022.10.001
8. Zeigerer A, Sekar R, Kleinert M, Nason S, Habegger KM, Müller TD. Glucagon's Metabolic Action in Health and Disease. Compr Physiol. 2021 Apr 1;11(2):1759-1783. doi: 10.1002/cphy.c200013
9. Wendt A, Eliasson L. Pancreatic α-cells - The unsung heroes in islet function. Semin Cell Dev Biol. 2020 Jul;103:41-50. doi: 10.1016/j.semcdb.2020.01.006
10. Liang Y, Liang J, Jiang W, Wang W, Yang X, Liu Y, Jin X, Guo Q, Xu Y, Lu B, Gu P, Shao J. Stronger association between morning serum cortisol level and diurnal time in range in type 2 diabetes? Diabetol Metab Syndr. 2024 Nov 29;16(1):290. doi: 10.1186/s13098-024-01515-5
11. Seal SV, Turner JD. The 'Jekyll and Hyde' of Gluconeogenesis: Early Life Adversity, Later Life Stress, and Metabolic Disturbances. Int J Mol Sci. 2021 Mar 25;22(7):3344. doi: 10.3390/ijms22073344
12. Sluga N, Križančić Bombek L, Kerčmar J, Sarikas S, Postić S, Pfabe J, Skelin Klemen M, Korošak D, Stožer A, Slak Rupnik M. Physiological levels of adrenaline fail to stop pancreatic beta cell activity at unphysiologically high glucose levels. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Oct 25;13:1013697. doi: 10.3389/fendo.2022.1013697
13. Li M, Zhang J, Yang G, Zhang J, Han M, Zhang Y, Liu Y. Effects of Anterior Pituitary Adenomas' Hormones on Glucose Metabolism and Its Clinical Implications. Diabetes Metab Syndr Obes. 2023 Feb 13;16:409-424. doi: 10.2147/DMSO.S397445
14. Yang W, Jiang W, Guo S. Regulation of Macronutrients in Insulin Resistance and Glucose Homeostasis during Type 2 Diabetes Mellitus. Nutrients. 2023 Nov 4;15(21):4671. doi: 10.3390/nu15214671
15. Dugardin C, Fleury L, Touche V, Ahdach F, Lesage J, Tenenbaum M, Everaert N, Briand O, Lestavel S, Ravallec R, Cudennec B. An Exploratory Study of the Role of Dietary Proteins in the Regulation of Intestinal Glucose Absorption. Front Nutr. 2022 Jan 19;8:769773. doi: 10.3389/fnut.2021.769773
16. Soo J, Raman A, Lawler NG, Goods PSR, Deldicque L, Girard O, Fairchild TJ. The role of exercise and hypoxia on glucose transport and regulation. Eur J Appl Physiol. 2023 Jun;123(6):1147-1165. doi: 10.1007/s00421-023-05135-1
17. Mederle AL, Dima M, Stoicescu ER, Căpăstraru BF, Levai CM, Hațegan OA, Maghiari AL. Impact of Gut Microbiome Interventions on Glucose and Lipid Metabolism in Metabolic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Life (Basel). 2024 Nov 14;14(11):1485. doi: 10.3390/life14111485
18. Palmnäs-Bédard MSA, Costabile G, Vetrani C, Åberg S, Hjalmarsson Y, Dicksved J, Riccardi G, Landberg R. The human gut microbiota and glucose metabolism: a scoping review of key bacteria and the potential role of SCFAs. Am J Clin Nutr. 2022 Oct 6;116(4):862-874. doi: 10.1093/ajcn/nqac217

Capitolul 7.6. Insulinorezistența

Cristian Serafinceanu

7.6.1. Definiție

Insulinorezistența (IR) este definită ca incapacitatea țesuturilor de a reacționa la semnalul insulinic printr-un răspuns hipoglicemiant integrat/coerent, care să cuprindă: scăderea producției de glucoză (inhibarea gluconeogenezei, a glicogenolizei și stimularea glicogenosintezei) și creșterea captării glucozei din sânge.

Insulinorezistența este un proces metabolic complex, incomplet explicat, care reprezintă, alături de scăderea capacității endogene de insulinosecreție, unul dintre cele două mecanisme fundamentale în patogeneza diabetului zaharat de tip 2 (DZ2). Dintre cauzele cunoscute ale IR, cea mai importantă este obezitatea (în special componentele viscerală și ectopică). Prima consecință semnificativă a IR este creșterea compensatorie a secreției de insulină (hiperinsulinism), care devine în timp un mecanism patogenic (maladaptativ), urmată de reducerea progresivă a insulinosecreției și apariția prediabetului și a DZ2 (Tabel 7.6.1.1).

Tabelul 7.6.1.1. Consecințele metabolice ale insulinorezistenței în continuumul metabolic de la obezitate la diabet zaharat tip 2.

Obezitate/Sindrom metabolic	**Prediabet**	**Diabet zaharat tip 2**
• Expansiune adipoasă • Țesut adipos ectopic • Insulinorezistență • Steatoză hepatică	• Sindrom inflamator subclinic (TNFalfa, IL6 etc.) • Adipozopatie (lipokine, adipokine) • Hiperinsulinism • Creșterea producției hepatice de glucoză • Scăderea captării musculare a glucozei	• Scăderea insulinosecreției endogene • Hiperglucagonemie • Disfuncție endotelială (insulinorezistență vasculo-endotelială) • Sindrom inflamator hepatic (MASH) • Proteoliză

Rolul central în declanșarea tulburărilor metabolice caracteristice IR revine țesutului adipos, urmat de afectarea metabolismului și structurii ficatului, tulburări care se răsfrâng apoi și în celelalte organe și sisteme: sistemul muscular, cardio-vascular, rinichiul, pancreasul, creierul etc.

O mențiune aparte merită forma/componenta vasculară a IR, care afectează progresiv funcțiile endoteliului vascular și apoi întreaga structură a peretelui vascular, fiind identificată în prezent ca un mecanism major în aterogeneză.

7.6.2. Patogeneză

Pentru a înțelege mecanismele fiziopatologice ale IR este necesară o scurtă rememorare a căilor metabolice ale semnalului insulinic celular post receptor (Figura 7.6.1.1), schemă care este caracteristică în primul rând pentru hepatocite; pentru celelalte tipuri celulare semnalul insulinic comportă și căi specifice (de exemplu: în adipocite stimulează lipogeneza și inhibă lipoliza etc.).

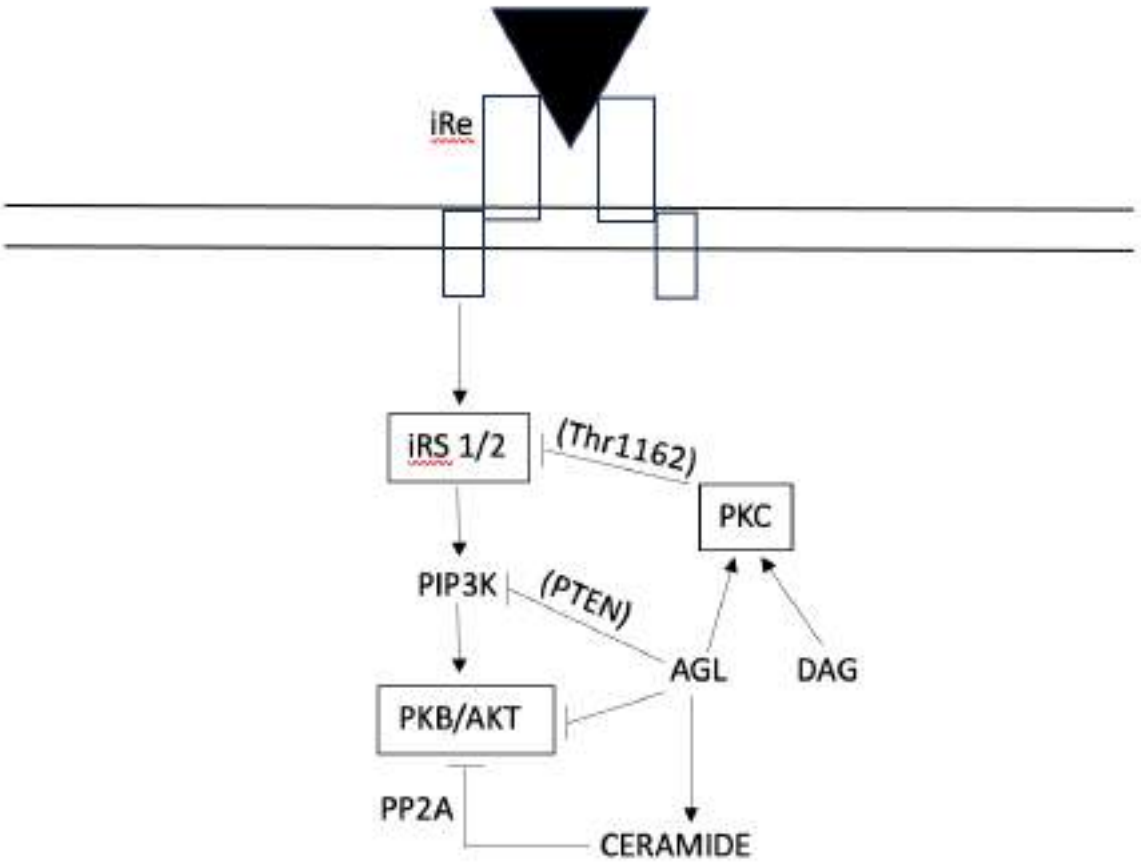


Figura 7.6.1.1. Mecanismele patogenice ale IR hepatocitare
IRe: receptor insulinic; IRS1/2: substratul receptorului insulinic; PIP3K: fosfatidil inozitol 3 kinaza; PKC: protein kinaza C; PKB/AKT: protein kinaza B/AKT kinaza; AGL: acizi grași liberi; DAG: diacil glicerol; PTEN: fosfataza tensin homolog; PP2A: protein fosfataza 2A.

După fixarea insulinei pe subunitatea extracelulară a receptorului specific[1] se declanșează o serie de cascade kinazice (în care fiecare substrat este fosforilat și devine la rândul său kinază activă pentru fosforilarea - activarea următorului substrat).

Prima etapă constă în activarea IRS 1 și 2 (*insulin receptor substrates*) prin fosforilarea unor resturi (radicali) de tirozină (Tyr); această etapă este importantă pentru apariția IR, deoarece o serie de metaboliți (acizii grași neesterificați, citokine pro-inflamatorii etc.) sau sisteme enzimatice (protein kinaza C, serin kinaze) pot întrerupe la acest nivel semnalul insulinic prin fosforilări aberante ale IRS1 (resturi de serină-Ser).

În etapa următoare este activată fosfatidil inozitol 3 kinaza (PI3K) și apoi protein kinaza B (Akt) după care semnalul se ramifică în mai multe brațe care vizează homeostazia glucozei:

- translocarea transportorului de glucoză GLUT4 pe membrana celulară și facilitarea intrării intracelulare a glucozei;
- inactivarea prin fosforilare și translocare în citoplasmă a FOXO1 (forkkead box 01), un factor de transcripție cu rol de activare a enzimelor cheie ale neoglucogenezei (PEPCK șt G6Paza), ceea ce inhibă neoglucogeneza;
- activarea directă prin fosforilare a GSK3 (glicogen sintaza kinaza 3), ceea ce activează activitatea GS (glicogen sintaza) și astfel stimulează glicogenosinteza.

7.6.3. Patogeneza IR în hepatocite

1. Întreruperea semnalului insulinic la nivelul activării IRS (Figura 7.6.1.1). Principalul mecanism[2] constă în fosforilarea aberantă a unor resturi de threonină (Thr 1162) în locul unor resturi de tirozină (Tyr 1160); acest lucru se produce prin activarea enzimei protein kinaza C (izoforma ε) de către diacil glicerolul (DAG)[3], un intermediar metabolic care se acumulează intracelular în urma unui aport energetic excesiv, în special lipidic.
2. Întreruperea căii metabolice PI3K/AKT. Principalul mecanism este influxul celular excesiv de acizi grași liberi (AGL) care declanșează alterări metabolice multiple având drept consecințe IR hepatică și acumularea intrahepatică de lipide (steatoză-MASLD):

- defosforilarea PIP3 (fosfatidil inozitol 3 fosfat), ceea ce reduce activarea AKT, prin activarea unui antagonist metabolic, PTEN (phosphatase tensin homologue);
- acumularea intracelulară de ceramide[4]; acesta sunt intermediari lipidici care au rolul fiziologic de protecție celulară în contextul excesului de AGL; acumularea în exces a ceramidelor devine un efector important al IR atât în hepatocite, cât și în țesutul adipos și musculatura striată prin mai multe mecanisme: blocarea translocării pe membrană a AKT (activare) prin efect post-translațional dependent de PKC; defosforilarea AKT (inactivarea) prin activarea enzimei protein-fosfataza 2A (PP2A).

3. Alterarea moleculelor efectoare ale semnalului insulinic.

Un rol critic în reglarea producției hepatice de glucoză este jucat în hepatocite de către familia FOXO de factori de transcripție, a căror activitate este supresată de insulină prin intermediul AKT (translocare în citoplasma și fosforilare). FOXO activează prin mecanisme transcripționale enzimele neoglucogenetice (G6Paza, PEPCK) și suprimă enzime ale glicogenogenezei (glucokinaza), crescând semnificativ producția hepatică de glucoză în stările de insulinorezistență (sindrom metabolic, DZ2).

7.6.4. Patogeneza IR în țesutul adipos

Țesutul adipos are funcții metabolice multiple, cruciale pentru homeostazia energetică și glucidică, cât și pentru comportamentul alimentar:

depozitarea energiei sub forma de trigliceride, care sunt rapid utilizabile de către țesuturi prin hidrolizare;

producția și secreția unei game largi de molecule active peptidice cu roluri de hormoni sau citokine (adipokine), precum și molecule reglatoare lipidice.

În cazul unui aport alimentar excesiv de durată, mai ales lipidic, țesutul adipos se adaptează inițial prin hiperplazie apoi prin hipertrofie adipocitară. Expansiunea adipoasă este însă limitată de către capacitatea de remodelare tisulară extracelulară și de capacitatea de neoangiogeneză (stres de supranutriție).[5] În aceste condiții se declanșează mecanisme adipocitare compensatorii care constau în producția și secreția de factori pro-angiogenici și pro-inflamatori (TNF-alfa, IL6, ICAM1, VCAM1 etc). Modificările structurale și funcționale ale țesutului adipos devin în timp foarte complexe:

hipoxie cronică, datorită faptului că angiogeneza nu poate compensa expansiunea tisulară;

recrutarea de macrofage și conversia preferențială a acestora în tipul M1 (pro-inflamator);

expansiunea țesutului adipos visceral (omental) și apariția de țesut adipos ectopic (intramuscular, perivascular, pericardiac), foarte active metabolic.

Toate aceste procese se traduc într-o stare patologică cronică a țesutului adipos (adipozopatie) și inflamația cronică a întregului organism.

7.6.4.1. Modificările lipolizei

Rolul lipolizei este de a furniza prin hidroliza trigliceridelor din depozitele adipoase substratul energetic și metabolic (acizi grași, glicerol) către țesuturi și în special pentru ficat. În condiții fiziologice, lipoliza adipocitară este reglată prin mecanisme neuro-hormonale complexe; cei mai importanți factori stimulatori sunt:

- activarea beta adrenergică (noradrenalina) care stimulează activitatea lipazei hormono-sensibile (HSL);
- factori hormonali multipli: parathormonul, peptidele natriuretice, glucocorticoizii etc.

Insulina este cel mai important factor antilipolitic, prin mecanism AKT-dependent (reducerea raportului cAMP/ADP). Prin supresia postprandială a lipolizei se produce indirect reducerea producției hepatice de glucoză (PHG) datorită scăderii fluxului hepatic de acizi grași (AGL).

În condiții de expansiune adipocitară[2] (obezitate), s-a demonstrat creșterea ratelor bazale de lipoliză prin mecanism adipocitokinic, ceea ce contribuie la instalarea IR adipoase și hepatice. Consecutiv, se produce creșterea PHG și a lipogenezei hepatice *de novo* (hepato-steatoza, MASLD).

7.6.4.2. Rolurile adipokinelor și lipokinelor

Lipokinele sunt molecule derivate din AG, secretate în mod fiziologic de către adipocite care au de regulă roluri protectoare (facilitează efectul insulinic, cresc capacitatea de stocare a TG).

Palmitoleatul (C16:1n7) are rolul de a reduce acumularea hepatică de TG și creștere a insulinosensibilității hepatice.

Esterii AG hidroxilați (FAHFAs), dintre care cel mai studiat este derivatul de acid palmitic esterificat cu acid stearic (PAHSA) este un facilitator puternic al efectului insulinic în țesutul adipos și hepatic, nivelurile sale circulante fiind reduse la subiecții umani cu IR.[7] PAHSA este sintetizat în țesutul adipos de către TG lipaza adipoasă (ATGL).

Adipokinele sunt molecule peptidice secretate de către adipocite, având funcții hormonale și citokinice; dintre acestea cele mai studiate sunt leptina și adiponectina, implicate în prezent în patogeneza obezității, IR, T2DZ și a complicațiilor cardio-renale asociate.[8.]

Adiponectina a demonstrat în studii experimentale[9] reducerea IR hepatice și musculare precum și scăderea riscului de T2DZ prin multiple mecanisme:

- creșterea ratelor de oxidare a AG în hepatocite și mușchi striat;
- reducerea PHG prin inhibarea gluconeogenezei;
- reducerea acumulării de ceramide în hepatocite prin activarea ceramidazei asociate cu receptorul de adiponectină.[10]

7.6.5. Rolul musculaturii striate în insulinorezistență

În condiții de insulino-sensibilitate normală, mușchiul striat scheletic (MSc) are o capacitate înaltă de captare (60-80% din PHG), oxidare și stocare a glucozei, deci o contribuție majoră la asigurarea homeostaziei glicemice.[11] De asemenea, MSc manifestă un grad important de flexibilitate metabolică, definită ca abilitatea de conversie a substratului energetic între glucoză și AG. Reducerea semnificativă a captării musculare a glucozei este prima aberație metabolică majoră asociată cu debutul T2DZ.

Rata de captare musculară a glucozei este influențată decisiv de fluxul sanguin bazal, răspunsul microcirculației la stimulii vasodilatatori și integritatea structurală și funcțională a endoteliului capilar. Insulina produce o vasodilatație de durată a arteriolelor terminale și capilarelor (efect NO dependent), stimulând astfel captarea glucozei. În aceste condiții, afecțiunile care se asociază cu reducerea fluxului capilar și arterial (boala arterială aterosclerotică) sau cu niveluri crescute de citokine pro-inflamatorii cu efecte vasoconstrictive (TNF-alfa, IL6) devin mecanisme patogenice pentru IR. În sens invers, IR

(obezitate, T2DZ) se asociază cu reducerea efectului dilatator al insulinei, deci cu scăderea captării glucozei (IR vasculo-endotelială).

7.6.6. Insulinorezistența asociată cu diabetul zaharat tip 1 (T1DZ)

T1DZ este considerat în general o afecțiune autoimună, în care distrugerea celulelor beta este urmată de scăderea până la dispariție a secreției endogene de insulină. Totuși, cercetări recente au demonstrat că, într-o proporție semnificativă de cazuri, acești pacienți prezintă IR tisulară considerabilă, iar uneori IR este detectată înaintea procesului autoimun.[12]

Principalii factori patogenetici incriminați în acest proces sunt (Figura 7.6.2.):

- stilul de viață inadecvat (stres, sedentarism, supra-alimentație lipidică) în special în contextul unei predispoziții genetice pentru obezitate/T2DZ;
- insulinorezistența vasculo-endotelială; punctul de plecare este disfuncția endotelială indusă de hiperglicemia de durată, sindromul inflamator și stresul oxidativ/disfuncția mitocondrială consecutive; acestea sunt cauzele scăderii secreției de NO de către endoteliu și creșterii secreției de factori vasoconstrictori (endotelina 1, VCAM1 etc), urmate de scăderea captării tisulare a glucozei;
- hiperinsulinismul iatrogen și hiperglucagonemia, care contribuie la gluco- și lipotoxicitate.

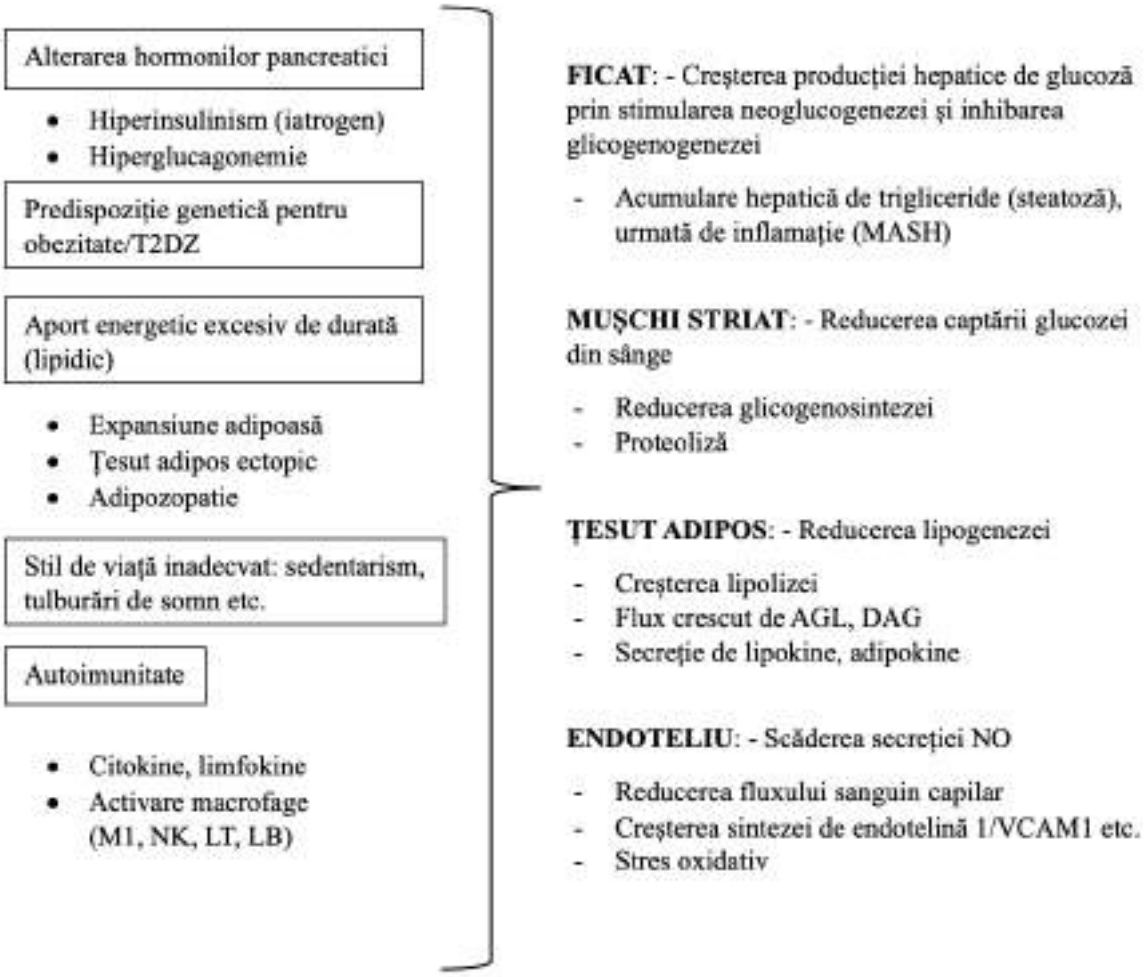


Figura 7.6.2 Mecanismele patogenice și aberațiile metabolice consecințe ale IR în T1DZ

T1DZ asociat cu IR este considerat un subtip al DZ, iar IR poate avea în aceste cazuri un rol important atât în procesul de diabetogeneză, cât și în patogeneza bolii cardio-vasculare.

Bibliografie:

1. Lu X, Xie Q, Pan X, Zhang R, Zhang X, Peng G et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy. Signal Transduct Target Ther. 2024 Oct 2;9(1):262. doi: 10.1038/s41392-024-01951-9.
2. Sancar G, Birkenfeld AL. The role of adipose tissue dysfunction in hepatic insulin resistance and T2D. J Endocrinol. 2024 Aug 2;262(3):e240115. doi: 10.1530/JOE-24-0115.
3. Brandon AE, Liao BM, Diakanastasis B, Parker BL, Raddatz K, McManus SA, O'Reilly L, Kimber E, van der Kraan AG, Hancock D et al. (2019) Protein kinase C epsilon deletion in adipose tissue, but not in liver, improves glucose tolerance. Cell Metab. 2019 Jan 8;29(1):183-191.e7. doi: 10.1016/j.cmet.2018.09.013.
4. Hammerschmidt P, Ostkotte D, Nolte H, Gerl MJ, Jais A, Brunner HL, Sprenger HG, Awazawa M, Nicholls HT, Turpin-Nolan SM, et al. CerS6-derived sphingolipids interact with Mff and promote mitochondrial fragmentation in obesity. Cell. 2019 May 30;177(6):1536-1552.e23. doi: 10.1016/j.cell.2019.05.008
5. Hildreth AD, Ma F, Wong YY, Sun R, Pellegrini M, O'Sullivan TE. Single-cell sequencing of human white adipose tissue identifies new cell states in health and obesity. Nat Immunol. 2021 May;22(5):639-653. doi: 10.1038/s41590-021-00922-4.
6. Markussen LK, Mandrup S. Adipocyte gene expression in obesity - insights gained and challenges ahead. Curr Opin Genet Dev. 2023 Aug:81:102060. doi: 10.1016/j.gde.2023.102060
7. Patel R, Santoro A, Hofer P, Tan D, Oberer M, Nelson AT, Konduri S, Siegel D, Zechner R, Saghatelian A et al. ATGL is a biosynthetic enzyme for fatty acid esters of hydroxy fatty acids. Nature. 2022 Jun;606(7916):968-975. doi: 10.1038/s41586-022-04787-x.
8. Würfel M, Blüher M, Stumvoll M, Ebert T, Kovacs P, Tönjes A, Breitfeld J. Adipokines as clinically relevant therapeutic targets in obesity. Biomedicines. 2023 May 11;11(5):1427. doi: 10.3390/biomedicines11051427.
9. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. Nat Med. 2002 Jul;8(7):731-7. doi: 10.1038/nm724
10. Holland WL, Miller RA, Wang ZV, Sun K, Barth BM, Bui HH, Davis KE, Bikman BT, Halberg N, Rutkowski JM et al. Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin. Nat Med. 2011 Jan;17(1):55-63. doi: 10.1038/nm.2277.
11. Whytock KL, Goodpaster B. Unraveling Skeletal Muscle Insulin Resistance: Molecular Mechanisms and the Restorative Role of Exercise. Circ Res. 2025 Jul 7;137(2):184-204. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.125.325532.
12. Apostolopoulou M, Lambadiari V, Roden M, Dimitriadis GD. (2025) Insulin Resistance in Type 1 Diabetes: Pathophysiological, Clinical, and Therapeutic Relevance. Endocr Rev. 2025 May 9;46(3):317-348. doi: 10.1210/endrev/bnae032.

Secțiunea 8. Producerea și Secreția Insulinei

Capitolul 8.1. Pancreasul endocrin

Raluca Cursaru, Emilia Rusu, Gabriela Radulian

8.1.1. Pancreasul endocrin

Pancreasul este un organ complex, unic, având în vedere cele două funcții atât endocrină, cât și exocrină, fiind astfel implicat în metabolismul energetic, cât și în digestie. Funcția endocrină este exercitată prin secreția de hormoni precum insulina, glucagonul, somatostatinul, polipeptidul pancreatic, amilina și grelina cu rol în nutriția celulară, iar funcția exocrină este exercitată prin producerea enzimelor digestive cu rol în prelucrarea alimentelor ingerate. Aceste funcții joacă un rol important în menținerea homeostaziei celulare și au implicații semnificative în diferite boli, precum diabetul zaharat.[1,2] Paul Langerhans a fost cel care a descoperit pentru prima dată, în 1869, grupurile de celule pancreatice, cunoscute ulterior ca insule Langerhans.[2] Acesta nu a continuat studierea insulelor în ceea ce privește funcția lor, însă a descris relația acestora cu fibrele nervoase și celulele ganglionare.[3] A fost primul pas în descoperirea insulelor Langerhans pentru ca apoi studierea lor să fie din ce în ce mai aprofundată, descoperindu-se astfel rolul lor în reglarea endocrină.

În 1907 Lane a împărțit celulele insulare pancreatice în celule A sau celule α și celule B sau celule β.[4] Mai târziu, în 1921, omul de știință român, Nicolae Paulescu, a efectuat experimente cu extracte de pancreas, numite "pancreine", realizate cu succes.[5] În 1959, Lacy a precizat că celulele B sunt responsabile de secreția insulinei.[6] Descoperirea receptorilor de insulină a reprezentat un pas important, deoarece a făcut posibilă înțelegerea mecanismului de acțiune al insulinei și rolul ei în metabolismul glucidic. Glucagonul a fost descoperit abia în 1923, fără a se cunoaște la acel moment celula responsabilă de secreția lui. Ulterior (1962), s-a aflat că celulele α sunt responsabile de secreția glucagonului, care determină apariția hiperglicemiei, iar în 1966, că glucagonul este un hormon de contrareglare care participă la menținerea homeostaziei glucozei.[1,7] Celulele D sau celulele δ secretă somatostatin (1975) care are efect inhibitor asupra secreției de insulină și de glucagon. Celule PP, sunt responsabile de secreția polipeptidului pancreatic (PP) influențând funcțiile pancreasului endocrin, cât și ale celui exocrin, cu efect asupra motilității gastrointestinale și în eliberarea enzimelor digestive.[1,8] Tot la nivelul pancreasului endocrin, celulele ε secretă hormonul numit grelină.[1]

La nivelul pancreasului endocrin se găsesc până la ~ 1 milion de insule Langerhans care reprezintă între 1-1,5% din masa pancreasului. Au fost identificate 5 tipuri de celule (α, β, δ, ε și PP), responsabile fiecare de secreția unui hormon peptidic.[2] Celulele insulare sunt dispuse în proporții diferite astfel: partea posterioară a capului pancreasului conține mai multe celule PP și mai puține celule A, partea anterioară a capului conține foarte puține celule PP și mai multe celule A. Insulele sunt mult mai bine vascularizate comparativ cu țesutul acinar, iar dimensiunea insulelor este între 40-400 μm și sunt dispuse difuz în țesutul acinar.[3]

Celulele A (25%) sunt responsabile de sinteza, stocarea și secreția glucagonului (hormon hiperglicemiant) și sunt dispuse la periferia insulei (Figura 8.1.1.1). **Celulele B,** responsabile de secreția insulinei, sunt dispuse central la nivelul insulelor și reprezintă aproximativ 55% din celulele insulare (figura 8.1.1.). **Celulele D** (10%) sunt localizate majoritar în periferia insulelor Langherhans și secretă somatostatin (figura 8.1.1.).[2,3] Acesta acționează ca un neurohormon și este implicat în reglarea funcției hipofizei anterioare, dar are și funcții gastrointestinale (secreție pancreatică exocrină, motilitate), secreția de polipeptid inhibitor gastric (GIP), funcția de neurotransmițător (blocarea eliberării de noradrenalină și acetilcolină). De asemenea, contribuie și la inhibarea secreției de insulină și de glucagon, participând astfel la menținerea controlului glicemic.[9,10] **Celulele PP (F)** (5%) sunt dispuse

tot în periferie și sunt responsabile de secreția polipeptidului pancreatic (Figura 8.1.1.1). Acesta este un stimulator al secreției celulelor gastrice principale și un inhibitor al secreției acinilor pancreatici, al motilității intestinale și al secreției biliare.[2,3]

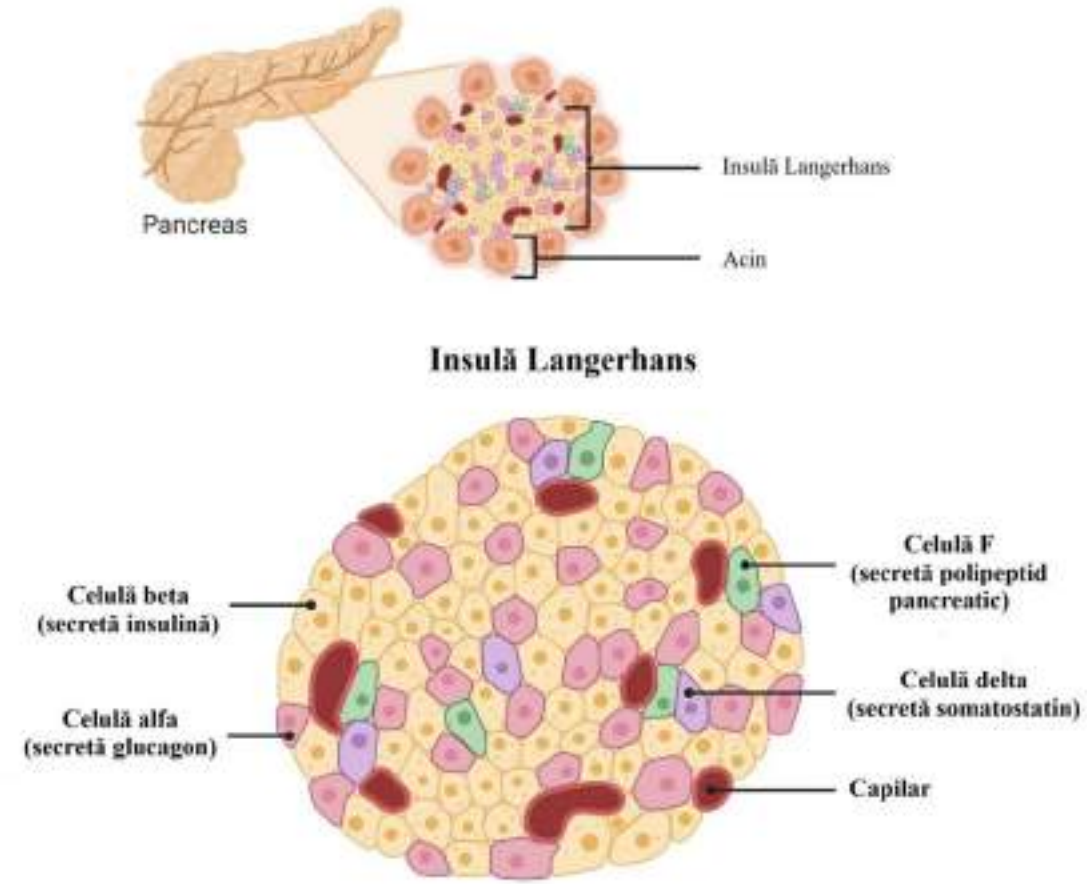


Figura 8.1.1.1. Reprezentarea schematică a unei insule Langerhans, indicând distribuția celulelor α, β, δ, ε și PP

8.1.2. Hormonii secretați de pancreasul endocrin

8.1.2.1. Insulina

Gena insulinei umane se găsește pe brațul scurt al cromozomului 11. Pre-proinsulina este o moleculă precursoare, care, în urma acțiunii enzimelor microsomale, este scindată în proinsulină. Ulterior are loc conversia proinsulinei în insulină și peptid C. Insulina este formată din 51 de aminoacizi distribuiți în două lanțuri peptidice. Lanțul A format din 21 de aminoacizi și lanțul B format din 30 de aminoacizi, unite prin două punți disulfidice. Greutatea moleculară a insulinei este de 5808 Da. Timpul de înjumătățire al insulinei este de 3-5 minute. La adultul normal, pancreasul secretă până la 30 de unități de insulină pe zi.[2]

8.1.2.2. Glucagonul

Glucagonul provine din proglucagon codificat de gena pre-proglucagon situată pe cromozomul 2. Este format din 29 de aminoacizi dispuși într-un lanț unic. Greutatea moleculară a glucagonului este

3485 Da. Doar 30 - 40% din nivelul plasmatic de glucagon este glucagon pancreatic, restul fiind un amestec de proglucagon, glicentină și oxintomodulină. Timpul de înjumătățire al acestuia este de 3-6 minute.[2]

Insulina și glucagonul sunt hormonii principali în menținerea homeostaziei glucozei. Insulina favorizează captarea glucozei și transformarea prin procesul de lipogeneză în acizi grași. Aceștia sunt depozitați și sunt ulterior folosiți ca sursă de energie.[11] Când nivelul glicemiei scade, secreția de glucagon crește declanșând procesul de gluconeogeneză, reușind astfel să mențină valorile glicemiei în limite normale. Glucagonul are efect și asupra celulelor acinare, stimulându-le în timpul saţietăţii și inhibându-le pe parcursul repausului alimentar.[12,13]

De curând, s-au împlinit 100 de ani de la descoperirea glucagonului (2023), ani în care s-au demonstrat efectele acestui hormon la nivelul ficatului (glicogenoliză, gluconeogeneză, lipoliză), pancreasului, inimii și creierului, ultimele două fiind mai puțin studiate.[14]

8.1.2.3. Somatostatinul

Gena care codifică somatostatinul este localizată pe brațul lung al cromozomului 3. Practic aceasta codifică pre-prosomatostatinul. Somatostatinul este format din 116 aminoacizi și are o greutate moleculară de 1640 Da. Aceasta se găsește la nivelul creierului, la nivelul sistemului nervos periferic, celulelor D endocrine de la nivelul stomacului și intestinului și celulele δ din insulele pancreatice.[2]

8.1.2.4. Polipeptidul pancreatic (PP)

PP provine dintr-un prepropeptid scindat într-un peptid format din 36 de aminoacizi. Greutatea moleculara a PP este de 4200 Da. PP se găsește în celulele PP situate la nivelul capului pancreasului. Secreția de PP crește predominant la semnalele neuronale, mai degrabă decât la semnalele nutritive.[2]

8.1.2.5. Grelina

Gena umană GHRELIN are patru exoni. Forma activă a grelinei cuprinde 28 de aminoacizi. Grelina a fost identificată în mai multe organe precum celulele P/D1 din mucoasa gastrică, celulele ε din insulele pancreatice, câteva celule din hipotalamus și hipofiză, inimă, plămâni, rinichi și sistemul imunitar. Are capacitatea de a se lega și activa receptorul secretagog al hormonului de creștere (GHSR), stimulând astfel eliberarea acestuia din hipofiză.[2]

Bibliografie:

1. Hu C., Chen Y., Yin X. et al. Pancreatic endocrine and exocrine signaling and crosstalk in physiological and pathological status. Sig Transduct Target Ther 2025(10); 39. https://doi.org/10.1038/s41392-024-02098-3
2. Masharani U, German MS. Pancreatic hormones & diabetes mellitus. In: Gardner DG, Shoback D editors. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology 10th Edition. McGraw Hill Mwedical; 2011. p. 595-608.
3. Ionescu-Tîrgovişte C. Insulele Langerhans. In: Ionescu-Tîrgovişte C editor. Tratat de Diabet Paulescu. Bucureşti:,Editura Academiei; 2004. p. 175-191.
4. Lane MA. The cytological characters of the areas of Langerhans. Am. J. Anat. 1907(**7**):409–422.
5. Lewis GF, Brubaker PL. The discovery of insulin revisited: lessons for the modern era. J. Clin. Invest. 2021(131):e142239.
6. Lacy PE. Electron microscopic and fluorescent antibody studies on islets of Langerhans. Exp Cell Res. 1959(7):296-308.
7. Sokal JE. Glucagon-an essential hormone. Am. J. Med. 1966 (41):331–341.

8. Adrian TE. Pancreatic polypeptide. J. Clin. Pathol. Suppl. 1978(8):43–50.
9. Kubota A, Yamanda Y, Hayami T, et al. Identification of two missence mutations in the GIP receptor gene: a functional study and association analysis with NIDDM: no evidence of association with Japanese NIDDM subjects. Diabetes 1996(45):1701-1705.
10. Ratzmann KP, Scultz B, Heinke P, et al. Tolbutamine does not alter insulin requirement in type 1 (insulin-dependent) diabetes. Diabetologia 1984(27):8-12.
11. Smith U, Kahn B.B. Adipose tissue regulates insulin sensitivity: Role of adipogenesis, de novo lipogenesis and novel lipids. J. Intern. Med. 2016(280):465–475.
12. Foster T.P, Bruggeman B., Campbell-Thompson M., Atkinson M.A., Haller M.J., Schatz D.A. Exocrine Pancreas Dysfunction in Type 1 Diabetes. Endocr. Pract. 2020(26):1505–1513.
13. Valente R, Coppola A, Scandavini C.M, Halimi A, Magnusson A, Lauro A, Sotirova I, Arnelo U, Franklin O. Interactions between the Exocrine and the Endocrine Pancreas. J. Clin. Med. 2024(13), 1179. https://doi.org/10.3390/ jcm13041179.
14. Wewer Albrechtsen N.J, Holst J.J, Cherrington A.D, Finan B, Gluud L.L, Dean E.D, Campbell J.E, Bloom S.R, Tan T.M, Knop F.K, Müller T.D. 100 years of glucagon and 100 more. Diabetologia. 2023;66(8):1378-1394. doi: 10.1007/s00125-023-05947-y.

Capitolul 8.2. Sinteza și secreția insulinei

Eduard Adamescu, Cristian Guja

8.2.1. Introducere

Insulina este principalul hormon implicat în homeostazia glucozei și, în consecință, deficitul de secreție în diferite grade este un proces fiziopatologic fundamental în apariția tuturor formelor de diabet zaharat. Responsabile de sinteza și secreția insulinei sunt celulele beta pancreatice situate în insulele Langerhans, distribuite neuniform în țesutul pancreatic, în care se desfășoară procesul sintezei proteice și eliberarea în fluxul sangvin sub controlul unui sistem reglator complex având ca element central nivelul glucozei serice.

8.2.2. Sinteza insulinei

Gena implicată în sinteza insulinei se găsește pe brațul scurt al cromozomul 11 (11p15), lângă gena IGF2 (insulin-like growth factor 2), având expresie specifică la nivelul celulei beta pancreatice (și tranzitor la nivel timic în perioada fetală). Procesul de formare a insulinei urmează etapele tipice de sinteză proteică cu implicarea ARN de transfer, ARN mesager, reticul endoplasmic rugos și aparatul Golgi.[1,2]

Sinteza începe cu primul precursor, preproinsulina, cu 110 aminoacizi, translatată din ARN mesager în reticulul endoplasmic rugos. La acest nivel, enzime proteolitice specifice realizează rapid clivajul unei prime secvențe de 24 aminoacizi (peptidul semnal ce are rolul de a facilita transferul preproinsulinei din ribozomi în reticulul endoplasmic rugos) rezultând proinsulina (86 aminoacizi). Aceasta este transportată ulterior în cisternele aparatului Golgi unde are loc un proces de plicaturare și acoperire cu clatrină formându-se granule secretorii în interiorul cărora are loc procesul final de maturare a insulinei.[1-3] (Figura 8.2.2.1)

În interiorul acestor granule are loc un proces de clivaj enzimatic cu implicarea endopeptidazelor PCSK1 și 2 (prohormone converting enzymes tip 1 and 2, cunoscute și sub denumirea de PC2 și PC1/3) și a unei exopeptidaze - carboxipetidaza H (CP-H) în a doua etapă de proteoliză.[1-3] În prima etapă are loc scindarea moleculei de proinsulină sub acțiunea PC-3 la nivelul Arg31- Arg32 și ulterior PC-2 la nivelul Lys64 - Arg65, urmată rapid de eliminarea reziduurilor de arginină și lisină sub acțiunea carboxipeptidazei CP-H. Rezultatul acestui proces este apariția peptidului C alături de lanțul A (21 aminoacizi) și lanțul B (30 aminoacizi) care, legate prin 2 punți bisulfidice în pozițiile 6 și 11 de pe lanțul A, formează molecula de insulină.[1-3] O consecință a acestei etape este secreția echimolară a peptidului C și a insulinei (Figura 8.2.2.2). Determinarea concentrației plasmatice a peptidului C, fără activitate biologică cunoscută, are implicații practice importante în estimarea secreției endogene de insulină și în diferențierea insulinei endogene de cea exogenă.[3]

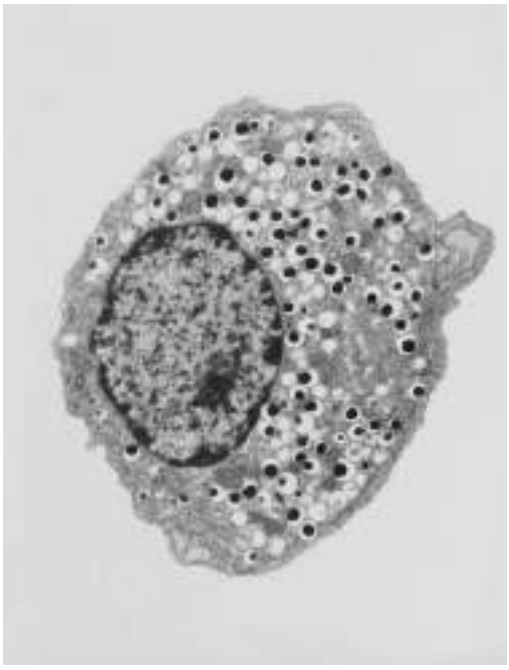


Figura 8.2.2.1: Imagine electronomicroscopică a celulei beta cu citoplasma plină de granule secretorii (Colecția proprie a autorilor)

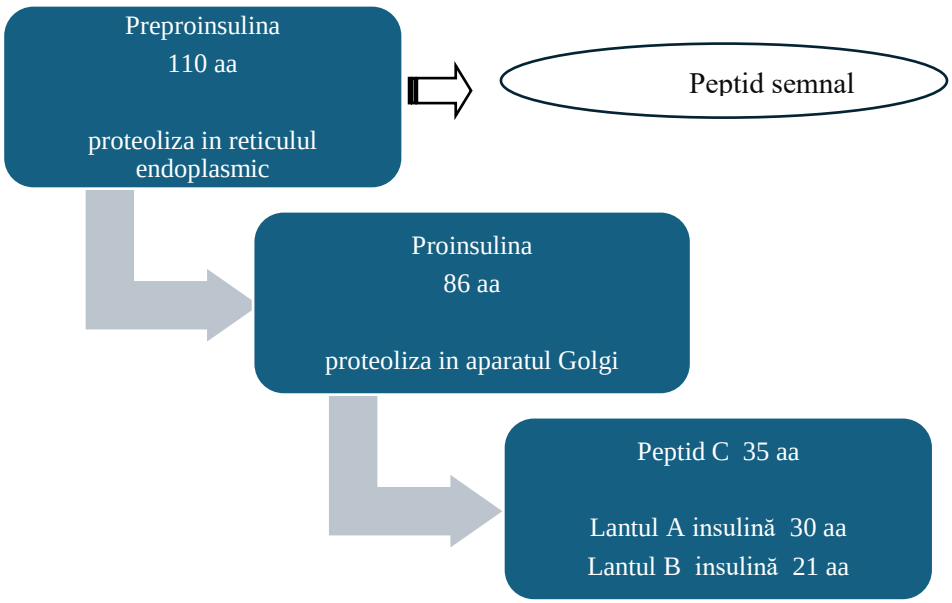


Figura 8.2.2.2. Reprezentare schematică a sintezei insulinei

Mici cantități de proinsulină, aproximativ 5%, rămân neclivate și se secretă ca atare, cu activitate biologică de câteva ori mai redusă decât insulină. Peptidul C și proinsulina au o durată de înjumătățire plasmatică de 3-4 ori mai mare decât insulina, nefiind degradate în ficat. Timpul de înjumătățire plasmatică a insulinei este de 3-5 minute.[2-3]

Transcripția genei insulinei este supusă unui sistem complex de control implicând factori metabolici, hormonali și neurologici. Cel mai important regulator este nivelul glucozei plasmatice, creșterea acestuia ducând rapid la augmentarea nivelului de ARN mesager pentru preproinsulină prin stimularea rapidă a transcripției. GLP1 (*glucagon-like-peptide 1*) și GIP (*Glucose dependent insulinotropic polypeptide*), hormoni incretinici, sunt alți factori care influențează transcripția genei care

codifică insulina prin diferite mecanisme. Între inhibitorii transcripției se remarcă hormoni precum epinefrina, somatostatinul, glucagonul și leptina.[1]

Pe de altă parte, există numeroase cauze posibile implicate în anomalii ale procesului de transcripție a genei insulinei. În momentul de față există dovezi care sugerează că aceste anomalii de funcționare a genei insulinei pot fi implicate în apariția diabetului zaharat de tip 2 și a unor forme foarte rare de diabet monogenic. Printre posibilele cauze se numără polimorfismele genei, efectul glucotoxicitatii și lipotoxicitatii asupra transcripției.[1]

În același timp, poate fi afectat și procesul de conversie de la proinsulină către insulină. Insulinorezistența, un alt proces fiziopatologic major în diabetul zaharat tip 2, conduce la hiperinsulinism caracterizat prin creșterea proporției de proinsulina în producția totală (creșterea raportului proinsulină-insulină). Deși în acest caz ar putea fi implicate defecte ale genelor implicate în codificarea enzimelor de clivaj, pare că totuși cauza principală este stimularea cronică și intensă a secreției care nu permite maturarea granulelor secretorii. Apare fenomenul de stres în reticulul endoplasmic cu plicaturare incorectă a moleculelor de insulină, acumularea acestora și alterarea capacității secretorii a celulelor beta, inclusiv cu favorizarea procesului de apoptoză.[4-6]

În concluzie, sinteza insulinei, un proces care se supune legilor generale ale sintezei proteice, este controlată de un sistem foarte complex de reglare ale cărui anomalii pot fi implicate în apariția și progresia diabetului zaharat tip 2 și a formelor monogenice de diabet.

8.2.3. Secreția insulinei

După sinteză, insulina este depozitată în granulele secretorii mature în așteptarea stimulilor care determină transportul către membrana celulară și exocitoza. Nivelul glicemiei este principalul factor implicat în reglarea secreției de insulină, deși intervin și alți stimuli (diferiți nutrienți, corpi cetonici, aminoacizi, peptide incretinice sau factori neuronali).

Pancreasul uman secretă aproximativ 30-45 unități insulină pe zi în circulația portală pulsatil cu 2 modele de pulsații: rapide - la fiecare 5-10 minute[2,3] – și lente – la aproximativ 80-150 minute.[3] Există două componente, insulina bazală, secretată în absența stimulilor alimentari în perioadele de post alimentar și insulina prandială, secretată după mese. Nivelul insulinemiei începe să crească postprandial la aproximativ 8 minute, atinge un vârf la 30-45 minute și ulterior se reduce după 1,5-2 ore.[2] Fiziologic, cantitatea de insulină din granulele secretorii se păstrează relativ constantă, sinteza fiind stimulată rapid după secreție. În lipsa stimulilor, granulele mature persistă câteva zile, după care intervine un proces de degradare a insulinei neutilizate prin autofagie.[2,4,6]

Ca și sinteza, procesul de secreție a insulinei este supus unui sistem complex de control ce implică în principal glucoza serică (și alți nutrienți în mai mică măsură), mecanisme hormonale și neurologice.

8.2.4. Etapele secreției insulinei induse de glucoză

1. Glucoza este transportată intracelular cu ajutorul transportorilor de glucoză, la om dominant GLUT-1 (în mai mică măsură GLUT-2).[7] La om, transportorii au rol facilitator și asigură menținerea concentrației glucozei echilibrată intracelular cu nivelul extracelular.
2. Glucoza intracelulară este foarte rapid fosforilată sub acțiunea glucokinazei (isoforma IV a hexokinazei), ceea ce determină transformarea glucozei în glucozo-6-fosfat (prima etapă a glicolizei). Glucokinaza (GCK) este enzima limitantă de viteză pe calea glicolitică și este considerată senzorul de glucoză al celulei beta. Mutații în gena glucokinazei sunt asociate cu forma de diabet monogenic MODY-2 (GCK-MODY).[8]

3. Glicoliza duce la creșterea nivelului de piruvat intracelular urmată de oxidarea acestuia la nivel mitocondrial în ciclul acizilor tricarboxilici (Ciclul Krebs). Rezultatul final este creșterea producției de ATP ce este transportat în citosol cu creșterea raportului ATP/ADP. Defecte în generarea ATP la nivel mitocondrial pot fi asociate cu forme de diabet zaharat (DZ mitocondrial).
4. Creșterea nivelului de ATP citosolic va duce la închiderea canalelor membranare de potasiu ATP-dependente – K_{ATP}. La om, K_{ATP} este un hetero-octamer format din 4 subunități Kir6.2 (ce realizează porul de potasiu) și 4 subunități SUR-1 (receptorul de sulfoniluree) cu acțiune reglatorie. Legarea ATP se face pe domenii specifice ale SUR-1 și determină închiderea porului de potasiu. Menționăm că SUR-1 funcționează și ca receptor pentru sulfoniluree (și este responsabil de efectul de creștere a secreție de insulină prin mecanism independent de glucoză al clasei respective de medicamente). De asemenea, mutații în genele care codifică oricare dintre cele 2 subunități ale K_{ATP} sunt asociate cu forme de diabet monogenic (diabet neonatal permanent sau MODY, care frecvent răspund la tratamentul cu suflioniluree).[8]
5. Închiderea K_{ATP} determină depolarizarea membranei celulare.
6. Depolarizarea membranară are efect direct de deschidere a canalelor de calciu dependente de voltaj (*Voltage Dependent Calcium Channels – VDCC*) ceea ce permite influxul liber al calciului (Ca^{2+}) intracelular și creșterea nivelului de calciu intracelular. Glucoza determină și scăderea efluxului de ioni de Ca din celula beta, dar și mobilizarea acestora din compartimente intracelulare (de exemplu reticulul endoplasmic) crescând concentrația în citosol și favorizând secreția insulinei.[5]
7. Creșterea Ca^{2+} intracelular declanșează procesul de exocitoză a insulinei. La nivelul granulelor secretorii de insulină există multiple proteine de legare a Ca^{2+}, membre a familiei de sinaptogamine.[7]

Activarea acestor proteine prin legarea Ca^{2+} inițiază procesul de translocare către membrană a granulelor secretorii prin citosol cu ajutorul citoscheletului (microtubuli și microfilamente) implicând proteine contractile și proteinkinazele A și C. După procesul de translocare, se produce ancorarea granulelor secretorii la membrana celulară prin intermediul unui grup de proteine, SNAREs, implicate în procesul de exocitoză, prin cuplarea v-SNAREs localizate pe granule și t-SNAREs localizate pe membrana celulară. După ancorare urmează fuziunea membranei granulelor secretorii cu membrana celulară, proces de asemenea dependent de concentrația crescută de Ca, și eliberarea printr-un por a insulinei și a peptidului C în spațial interstițial și ulterior în circulație. Procesul de exocitoză se desfășoară rapid în prima fază de secreție a insulinei (aproximativ 100 granule/secundă) și de aproximativ 10 ori mai lent în faza a doua.[6,7]

Procesul de secreție a insulinei este sub controlul mai multor factori, stimulatori direcți ai concentrației de calciu intracelular, amplificatori sau inhibitori ai răspunsului beta celular la glucoză.

Eliberarea insulinei din celulele beta pancreatice ca răspuns la creșterea glicemică are loc după o cinetică bifazică. Componenta inițială are loc foarte rapid (după câteva minute) și o durată foarte scurtă (câteva minute). Ea poartă numele de prima fază a insulino-secreției și pare a fi explicată de exocitoza granulelor secretorii insulinice aflate în imediata vecinătate a membranei celulare (granule rapid eliberabile).[7]

Dacă nivelul glicemic se menține crescut după prima faza a insulinosecreției, eliberarea insulinei are inițial o tendință de scădere (cu scăderea insulinemiei) urmată de o creștere ulterioară (după 10-20 minute) până la un nivel stabil câteva ore. Aceasta poartă numele de a doua fază a insulinosecreției și este explicată de exocitoza granulelor secretorii de rezervă situate mai la distanță de membrana celulară.[7]

Bibliografie:

1. Poitout V, Stein R, Rhodes CJ. Insulin gene expression and biosynthesis In: DeFronzo RA, Ferrannini E, Zimmet P, Alberti KGMM, editors. International Textbook of Diabetes Mellitus 4th Edition. Chichester: Wiley Blackwell; 2015. p. 82-95
2. Masharani U, German MS. Pancreatic hormones & diabetes mellitus. In: Gardner DG, Shoback D editors. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology 9th Edition. McGraw Hill Mwedical; 2011. P. 573-656.
3. Powers AC. Diabetes mellitus: diagnosis, classification and pathophysiology. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine 19th Edition. New York; McGraw Hill Education: 2015. p. 2399-2406
4. Steiner DF, Rhodes CJ, Philipson LH, Graeme IB, Chan SJ. Biosynthesis, processing and secretion of islet hormones: insulin, islet amyloid polypeptide (amylin), glucagon, somatostatin and pancreatic polypeptide. In: Endocrinology, Adult and Pediatric 6th Edition. Vol. 1. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2010, pp 603-610
5. Weiss M, Steiner DF, Philipson LH et al. Insulin biosynthesis, secretion, structure, and structure-activity relationships. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. 2014 Feb 1. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905258/
6. Șerban V. Insulina: structură și biosinteză. In: Șerban V editor. Tratat român de boli metabolice. Timişoara; Brumar: 2010, p 95-99
7. Seino S, Shibasaki T, Minami K.β-cell biology of insulin secretion In: DeFronzo RA, Ferrannini E, Zimmet P, Alberti KGMM, editors. International Textbook of Diabetes Mellitus 4th Edition. Chichester: Wiley Blackwell; 2015. p. 96-107
8. Bonnefond A., Unnikrishnan R., Doria A. et al. Monogenic diabetes. *Nat Rev Dis Primers* 9, 12 (2023). https://doi.org/10.1038/s41572-023-00421-w
9. AccessMedicine Channel, AccessMedicine's Image of the Week. Available from: https://www.accessmedicinenetwork.com/posts/accessmedicine-s-image-of-the-week-mechanisms-of-glucose-stimulated-insulin-secretion-and-abnormalities-in-diabetes
10. Weir GC, Bonner-Weir S, Sharma A Regulation of insulin secretion and islet-cell function. In: Skyler JS editor. Atlas of Diabetes3rd edition. Philadelphia: Current Medicine LLC; 2006. p.1-12.

Capitolul 8.3. Reglarea secreției de insulină

Cosmina Diaconu, Viviana Elian

8.3.1. Introducere

Celulele β pancreatice sintetizează insulină și o secretă cu rate variabile în așa fel încât mențin la glicemia într-un interval de valori fiziologice (70-100 mg/dL). În ciuda alternanței perioadelor de post și alimentație, acest interval strâns, este obținut printr-un sistem hormonal eficient. În timp ce anumiți hormoni (glucagonul) pot preveni apariția unui episod de hipoglicemie, prin stimularea glicogenolizei sau a gluconeogenezei, insulina este singurul hormon ce reduce valoarea glicemiei. Așadar, orice perturbare (scădere sau creștere exagerată) a producției celulelor β, se va solda cu alterarea homeostaziei glicemice, fapt ce explică controlul strict al producției de insulină.

Este unanim acceptat faptul că secreția de insulină este stimulată de glucoză, prin metabolizarea acesteia, cu formarea a numeroși produși metabolici intermediari și a cofactorilor, denumiți la modul general, factori de cuplare metabolică (Metabolic coupling factors - MCFs).

8.3.2. Factorii care reglează secreția de insulină

Factorii care reglează secreția de insulină sunt:

8.3.2.1. Glucoza

Este cel mai important secretagog fiziologic al celulei β. Orice scădere sau creștere a valorii glicemice, în afara intervalului fiziologic (70-100 mg/dL), este rapid sesizată de celula β și duce la ajustarea secreției de insulină prin modificarea propriului său metabolism.[1] Acesta acționează atât în mod direct, cât și indirect, prin augmentarea răspunsului la alți secretagogi.

Molecula de glucoză este transportată în interiorul celulei β prin difuziune facilitată, utilizând un transportor (GLUT2). Acesta face parte din super-familia transportorilor GLUT alături de alți 13 membrii (GLUT1-14). La rândul lor, acești transportori sunt alcătuiți din 12 unități transmembranare și câte o unitate carboxi- și amino- terminală ce se găsesc în citoplasmă.[2] În tabelul 8.3.2.1. se găsesc principalii transportori și localizarea acestora.

GLUT2, situată la nivelul celulei β are o capacitate de transport mare și o afinitate scăzută pentru glucoza (K_M=17 mM), fapt ce îi oferă unicitate în cadrul familiei GLUT.[3] Această proprietate se traduce prin faptul că transportul crescut al glucozei nu limitează utilizarea acesteia.

Tabelul 8.3.2.1. Principalii membrii ai superfamiliei GLUT implicați in homeostazia glicemiei

Tipul transportorului	Localizare
GLUT 1	Membrana eritrocitară, celule endoteliale cerebrale
GLUT 2	Celula β; hepatocit și nefron
GLUT 3	Neuron **prezintă afinitate mare pentru glucoză*
GLUT 4	Adipocite; celula musculară

Pătrunderea glucozei în celula β este urmată de fosforilarea, cu formarea glucozei-6-fosfat (G-6-P), în prezența unei glucokinaze (hexokinaza IV). Mutația genei care codifică glucokinaza determină apariția unei forme de diabet zaharat monogenic (MODY-2).

Caracteristicele glucokinazei sunt: afinitatea scăzută pentru glucoză (K_M= 6-10 mM), ceea ce o face activă la cantități mari de glucoză (postprandial) și lipsa inhibiției de către produsul format (G-

6-P). În acest mod, această enzimă determină rata glicolizei în celula β pancreatică și constituie un veritabil *senzor de glucoză pentru celulele β.*

Principala cale de metabolizare a glucozei în celula β pancreatică este glicoliza aerobă. Celelalte căi, precum calea pentozo-fosfat, calea poliolilor sau glicogenogeneza sunt utilizate într-o proporție redusă.

Ca etapă următoare, glucoza-6-fosfat, este transformată în fructozo-1,6-difosfat, și mai apoi 1,3-difosfoglicerat, iar în final în piruvat.

În mitocondrie, aproximativ jumătate din piruvat devine oxaloacetat, sub acțiunea piruvat carboxilazei, iar restul sub acțiunea piruvat dehidrogenazei devine acetil-CoA, urmând calea ciclului Krebs. Produsul final al acestui ciclu este ATP (adenozim trifosfat), care este utilizat pentru închiderea canalelor K_{ATP}-dependente, prin creșterea raportului între ATP/ADP (adenosim difosfat) și pentru funcționarea pompelor celulare.

În celula β este un conținut scăzut de lactat dehidrogenază, insuficientă pentru a regenera produsul oxidat al nicotinamid adenin dinucleotid (NAD^+). Reoxidarea NADH este realizată prin intermediul a doua navete (suveici) mitocondriale de protoni, denumite naveta glicerol-3 fosfat respectiv malat-aspartat.

Ca urmare a închiderii canalelor K_{ATP}-dependente are loc depolarizarea membranei celulei β și deschiderea canalelor de Ca voltaj dependente, cu creșterea influxului de $Ca^{2+.}$ Ca urmare are loc fuzionarea membranelor granulelor secretorii cu cea a membranei celulare și eliberarea insulinei la exterior.

Canalele de potasiu ATP dependente (K_{ATP}) sunt formate din 4 unități Kir 6.2 (Kalium Inword Rectified) și 4 unități SUR 1 (Sulfonilureea 1 Receptor). Unitățile Kir 6.2 delimitează un por prin care circula K și de care se va lega ATP. Subunitățile SUR 1 se afla la periferie, având rol reglator prin medierea deschiderii sau închiderii pentru agenții farmacologici (sulfonilureice, diazoxid).

De fapt, metabolizarea glucozei de către celula β pancreatică, cu generarea de ATP, închiderea canalelor de K_{ATP}-dependente reprezentată *calea primară (calea trigger)*. Pe lângă această cale, s-a mai observat prezența unor *căi de amplificare* a secreției de insulină, ce se diferențiază de calea trigger prin independența de canalele de K_{ATP}-dependente.

Această descoperire a plecat de la observația că utilizarea diazoxidului (agonist al canalelor K_{ATP}-dependente, menține canalul deschis), în prezența glucozei, determină creșterea secreției de insulină fără a realiza depolarizarea celulară și fără creșterea influxului de Ca.[4]

Calea de amplificare este subordonată căii trigger, rămânând inactivă atât timp cât nu a avut loc depolarizarea celulară. Rolul său este unul esențial, de optimizare a răspunsului secretor al celulei β, mai exact, de a asigura o cantitate adecvata de insulină la valori glicemice scăzute.

8.3.2.2. Mesagerii secundari

Aceștia își realizează efectul ulterior închiderii canalelor de K_{ATP}-dependente Cei mai importanți mesageri secundari sunt:

1. **Ca^{2+}**

Acesta este menținut în concentrații reduse intracelular prin mai multe mecanisme. Printre acestea se remarcă permeabilitatea scăzută a membranei celulei β, pomparea calciului în reticulul endoplasmatic (RE) via SERCA (Sarcoplasmic/Endoplasmic Reticulum Ca^{2+}-ATP-ază) și expulzarea calciului din celulă (pompe membranare activate de calmodulină).

După închiderea canalelor de K_{ATP}-dependente are loc depolarizarea celulei β și pătrunderea Ca^{2+} în celulă prin: canale transmembranare de Ca de tip L (mecanism principal) și din RE via inozitol-1,4,5-trifosfat (IP3).

2. **Adenozin Monofosfat ciclic (AMPc)**- format în urma conversiei ATP de adenilat-ciclaza, este implicat în calea de amplificare a secreției de insulină.

Glucagonul și Glucagon like-peptid 1 (GLP-1) determină creșterea nivelurilor AMPc, care, la rândul lui, va activa proteinkinaza A (PKA) cu fosforilarea (activarea) proteinelor țintă.

Hormonii precum, norepinefrina, galanina și somatostatina inhibă activitatea adenilat-ciclazei scăzând secreția de insulină.

3. **Metaboliții fosfo-inozitolului (diacilglicerol- DAG și IP3)**

În prezența fosforilazei C, atașate membranei celulare, are loc transformarea fosfatidilinozitoli-4,5-difosfatul (PIP2) în DAG și IP3. DAG activează proteinkinaza C (PKC), în timp ce IP3 mobilizează Ca^{2+} din RE.

Atât acetilcolina, colecistokinina, argin-vasopresina, cât și Ca^{2+} stimulează acțiunea fosforilazei C.

4. **Acidul arahidonic**

Metaboliții acidului arahidonic modulează insulinosecreția. Produșii căii lipooxigenazei stimulează secreția celulei pancreatice, în contrast cu cei rezultați din calea cicloxigenazei (prostaglandina E2).

5. **Alți factori metabolici**

Sistemul NADPH/NADH modulează insulinosecreția prin menținerea echilibrului redox și al funcționalității proteinelor implicate în proces.

Glutamatul, factor mitocondrial, are un rol minor în controlul procesului de exocitoză, alături de Ca^{2+} și ATP.[5]

Alcalinizarea ușoară a citosolului, în urma glicolizei, ce generează H^+, modulează secreția de insulină.

8.3.2.3. Reglarea neuro-hormonală

Se realizează prin-o multitudine de factori:

1. **Hormonii** acționează prin mecanisme autocrine (își exercită acțiunea asupra celulei producătoare), paracrin (efecte asupra propriei celule sau a celulei vecine) sau endocrin (efectul are loc la distanță de locul secreției).

Glucagonul, secretat de celula α pancreatica, ca răspuns la factori nutritivi (aminoacizi-alanină, glicină sau glutamina), hormonali (adrenalină, polipeptidul insulinotropic dependent de glucoza- GIP) sau ai sistemului nervos autonom, determină activarea adenilat-ciclazei, creșterea AMPc și stimularea insulinosecreție.[6]

Cortizolul oferă efecte contrareglatorii susținute prin creșterea rezistenței la insulină și stimularea secreției de citokine proinflamatorii la nivel hepatic, scăderea captării de glucoză cu 40-60% la nivel muscular și creșterea lipolizei la nivel hepatic. La nivelul celulei beta poate crește secreția de insulină prin transcripția mediată de GR a genelor insulinei și creșterea expresiei canalelor de Ca^{2+}. În timp cauzează disfuncția celulelor β prin stresul oxidativ și activarea căilor apoptotice.

GLP-1 produs de celulele L din ileon și colon, respectiv GIP produs de celulele K ale mucoasei duodeno-jejunale, ca răspuns la ingestia de nutrienți, sunt responsabili de efectul incretinic al secreției insulinei. Aceste fenomen este definit print-o creștere amplificată a secreției de insulină, ca răspuns la creșterea glicemiei datorate ingestiei, și nu administrării intravenoase de glucoză. Mecanismul celular, care stă la bază acestui fenomen este reprezentat de creșterea AMPc.

Somatostatinul eliberat atât de celulele δ din insulele Langerhans, cât și de la nivelul neuronilor hipotalamici, determină inhibarea insulinosecreției, prin reducerea AMPc și scăderea Ca intracelular.

2. **Reglarea nervoasă**

Sistemul nervos parasimpatic:

Acetilcolina este eliberată de terminațiile parasimpatice, la nivelul insulelor Langerhans atât în faza cefalică, cât și în faza intestinală a procesului de digestie, activând PKC și amplificând insulinosecreția.

Pituytary adenylat-cyclase-activating polypeptide (PACAP), gastrin releasing polypeptide (GRP) și polipeptidul intestinal vasoactiv (VIP) stimulează secreția de insulină prin activarea receptorilor specifici de pe celula β.

Sistemul nervos simpatic:

Catecolaminele (adrenalina și noradrenalina) inhibă secreția de insulină prin legarea de receptorii α2 (mecanism predominant), dar pot, de asemenea, stimula secreția de insulină prin activarea receptorilor β2-adrenergici (mecanism minor).

Galanina inhibă secreția de insulină prin blocarea depolarizării celulare și inhibarea acțiunii adenilatcilcazei.

Centrele de integrare hipotalamice coordonează inputurile neurale și hormonale prin populații neuronale specializate. Neuronii NPY/AgRP răspund la deficitul energetic promovând alimentația și mobilizarea glucozei, în timp ce neuronii POMC/CART activați de nutrienți promovează sațietatea și utilizarea glucozei. Nucleul arcuat integrează semnalizarea insulinei, leptinei și ghrelinei pentru a regla atât comportamentul alimentar, cât și metabolismul periferic al glucozei.

8.3.3. Secreția de insulină

Secreția bazala de insulină este una pulsatilă. Pulsațiile având loc la intervale regulate de 9-14 minute.[7] Pierderea caracterului pulsatil este unul dintre primele semne ale disfuncției celulelor β, putând prezice debutul diabetului zaharat tip 1 sau tip 2.[8,9] De asemenea, insulinosecreția prezintă și un caracter oscilatoriu circadian. Pe parcursul unei zile prezintă 11-15 oscilații, repartizate la intervale de 80-150 minute fiecare, consecutive variațiilor glicemice.

S-a observat că, prin administrarea unui bolus intravenos de glucoză, apare o creștere a insulinosecreției, ce atinge un vârf la 3-5 minute, și durează 10 minute. Această etapă este denumită faza I a secreției de insulină. Se consideră că această etapă este determinată de eliberarea insulinei din granulele secretorii aflate în proximitatea membranei celulare. Dacă glicemia rămâne crescută, insulinosecreția continuă (faza a II-a). În această a doua etapă, secreția de insulină se bazează pe eliberarea insulinei deja formate, din granule, dar și pe sinteza de novo. Acest model a fost intitulat modelul "storage limited" (limitat de stocare).

De asemenea, un alt model propus este cel "signal limited" (limitat de semnal în care faza I este caracterizată de creșterea abruptă a Ca^{2+} intracelular, iar cea de-a II-a fază nu se bazează pe creșterea lentă a acestuia, ci mai degrabă pe eficiența semnalului (calea de amplificare).[10]

Cele două modele nu pot explica pe deplin procesul de insulinosecreție in vivo.

Cantitatea de glucoză administrată și sensibilitatea celulei β determină amplitudinea fazei I. În cursul fazei a II-a, secreția de insulină crește linear cu valoarea glicemiei, atingând un flux maxim de secreție la o glicemie de 450 mg/dL.

Bibliografie:

1. Șerban V. Insulina-structură și biosinteză. In Șerban V editor, Tratat Româan de Boli Metabolice, Timișoara, Brumar 2011, p. 99-109.
2. Navale AM, Paranjape AN. Glucose transporters: physiological and pathological roles. Vol. 8, Biophysical Reviews. Springer Verlag; 2016. p. 5–9.
3. Mueckler M, Thorens B. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. Vol. 34, Molecular Aspects of Medicine. 2013. p. 121–38.
4. Sato Y, Anello M, Henquin JC. Glucose regulation of insulin secretion independent of the opening or closure of adenosine triphosphate-sensitive K+ channels in beta cells. Endocrinology. 1999 May;140(5):2252-7. doi: 10.1210/endo.140.5.6729.

5. Rubi B, Ishihara H, Hegardt FG, Wollheim CB, Maechler P. GAD65-mediated Glutamate Decarboxylation Reduces Glucose-stimulated Insulin Secretion in Pancreatic Beta Cells. Journal of Biological Chemistry. 2001 Sep 28;276(39):36391–6.
6. Capozzi ME, D'Alessio DA, Campbell JE. The past, present, and future physiology and pharmacology of glucagon. Cell Metab. 2022 Nov 1;34(11):1654–74.
7. Goodner CJ, Walike BC, Koerker DJ, Ensinck JW, Brown AC, Chideckel EW, Palmer J, Kalnasy L. Insulin, glucagon, and glucose exhibit synchronous, sustained oscillations in fasting monkeys. Science. 1977 Jan 14;195(4274):177-9. doi: 10.1126/science.401543.
8. Bingley PJ, Matthews DR, Williams AJ, Bottazzo GF, Gale EA. Loss of regular oscillatory insulin secretion in islet cell antibody positive non-diabetic subjects. Diabetologia. 1992 Jan;35(1):32-8. doi: 10.1007/BF00400849.
9. Cerasi E, Luft R, Efendic S. Decreased sensitivity of the pancreatic beta cells to glucose in prediabetic and diabetic subjects. A glucose dose-response study. Diabetes. 1972 Apr;21(4):224-34. doi: 10.2337/diab.21.4.224.
10. Henquin J-C. Cell Biology of Insulin Secretion in Kahn CRWGC; KGL; MA. Joslin's Diabetes Mellitus. 14th Ed. Lippincott Williams & Wilkins (LWW); 2007. 83–107.

Capitolul 8.4. Factori care influențează producerea insulinei

Viviana Elian, Cosmina Diaconu

8.4.1. Introducere

Producția de insulină este rezultatul unor factori interconectați care acționează în echilibru pentru menținerea homeostaziei glucozei. **Factorii stimulatori** (glucoza, aminoacizii, hormonii incretinici, adiponectina) asigură o secreție adecvată de insulină, în timp ce **factorii inhibitori** (catecolaminele, somatostatina, cortizolul în exces) previn hipersecreția și hipoglicemia.

Factorii care influențează sinteza și secreția insulinei sunt detaliați mai jos.

8.4.2. Factori nutriționali

8.4.2.1. Glucidele

Glucoza este cel mai important stimulent al secreției de insulină de la nivelul celulei beta. Relația între nivelul glicemiei si secreția insulinică este direct proporțională. Când concentrația de glucoză din sânge crește, aceasta pătrunde în celulele beta prin transportorul GLUT2, unde este metabolizată prin glicoliză și ciclul Krebs, generând ATP. Creșterea raportului ATP/ADP determină închiderea canalelor de potasiu ATP-dependente (K_{ATP}), ceea ce duce la depolarizarea membranei celulare. Depolarizarea activează canalele de calciu dependente de voltaj, iar influxul de calciu stimulează exocitoza veziculelor care conțin insulină. Fructoza este transportată de GLUT5 în interiorul celulei pancreatice. Datorită expresiei scăzute a fructokinazei, este metabolizată lent și nu determină creșterea secreției de insulină. Totuși, se poate stimula secreția de insulină dacă este asociată glucozei prin stimularea receptorilor de gust dulce (TR- taste receptor).

8.4.2.2. Aminoacizii

Aportul aminoacizilor, și, secundar, creșterea nivelurilor serice ale acestora stimulează secreția de insulină a celulei β. Efectul insulinotropic al acestor nutrienți se realizează prin numeroase mecanisme. Aminoacizii cationici, precum L-arginina și lizina, pătrund în celula pancreatică prin transportori specializați (mCAT2A), determinând depolarizarea membranei plasmatice. Aceasta va rezulta în deschiderea canalelor de Ca voltaj dependente, cu creșterea concentrației de Ca^{2+} intracelular și stimularea secreției de insulină.[1-5] Asocierea L-leucinei cu glutamina produce amplificarea producției de insulină, în detrimentul stimulării individuale. Mecanismele implicate având la bază degradarea acestora până la intermediari ai ciclului Krebs, utilizați pentru sinteza ATP. Alanina este metabolizată lent de celula β, fapt ce impune prezența glucozei.

8.4.2.3. Acizii grași liberi (AGL)

AGL modulează secreția de insulină în mod direct, prin activarea proteinei G atașată receptorului membranar al AG (GPR40/FFAR1) ce determină creșterea secreție de insulină. Calea indirectă are la bază producerea ATP-ului, prin utilizarea ca și substrat a acil-CoA.

Corpii cetonici (β-hidroxi-butiratul și acetoacetatul), în concentrații crescute și în prezența glucozei, aceștia pot determina creșterea ușoară a insulinosecreției.

8.4.2.4. Fibrele alimentare

Încetinesc absorbția glucozei și reduc necesarul de insulină. [1-6]

8.4.3. Hormoni și neurotransmițători

8.4.3.1. Hormonii incretinici

GLP-1 și GIP se leagă glucozo-dependent de GLP-1R și GIPR de pe membrana celulelor beta pancreatice, receptori cuplați cu proteina G. Activarea acestor receptori stimulează adenilat ciclaza, crescând concentrația intracelulară de cAMP. cAMP-ul activează protein kinaza A (PKA) și factorul de schimb pentru proteina Epac (Exchange Protein Activated by cAMP), care fosforilează și activează multiple ținte downstream. PKA fosforilează canalele de calciu voltaj-dependente de tip L, crescând influxul de calciu necesar pentru exocitoza veziculelor cu insulină. Simultan, cAMP activează factorul de transcripție CREB (cAMP Response Element-Binding protein), care stimulează transcripția genei pentru insulină (INS) și a altor gene implicate în funcția celulelor beta, precum PDX-1 și BETA2. În concluzie, au efect stimulator asupra secreției de insulină, proporțional cu glicemia.

8.4.3.2. Cortizolul

Cortizolul influențează producția de insulină prin mai multe mecanisme: atât efecte directe asupra celulelor beta, cât și efecte asupra țesuturilor țintă. Cortizolul reduce sensibilitatea celulelor beta la glucoză și inhibă secreția de insulină prin interferența cu căile de semnalizare intracelulară. Indirect, acesta stimulează gluconeogeneza hepatică și reduce captarea de glucoză la nivel muscular și în țesutul adipos.

8.4.3.3. Hormonii tiroidieni

T3, forma activă, se leagă de receptorii nucleari ai hormonilor tiroidieni din celulele beta pancreatice și stimulează transcripția genelor implicate în funcția acestor celule, inclusiv expresia insulinei și a enzimelor din calea glicolizei. Hormonii tiroidieni reduc și sensibilitatea țesuturilor la insulină prin interferența cu semnalizarea post-receptor a insulinei, în special prin modularea fosforilării receptorului de insulină și a proteinelor downstream. În hipertiroidie, apare o creștere a producției hepatice de glucoză prin stimularea gluconeogenezei și glicogenolizei, în timp ce captarea periferică de glucoză de către mușchi și țesutul adipos crește.

8.4.3.4. Adrenalina și noradrenalina

Catecolaminele inhibă secreția de insulină prin activarea receptorilor α2-adrenergici de pe celulele beta pancreatice. Activarea acestor receptori se cuplează cu proteina Gi, care inhibă adenilil ciclaza și reduce concentrația de cAMP intracelular. Scăderea cAMP-ului reduce activitatea protein kinazei A și diminuează secreția de insulină stimulată de glucoză. Acest mecanism face parte din răspunsul la stres, când organismul are nevoie de glucoză rapid pentru mușchi, iar inhibarea secreției de insulină previne captarea glucozei de alte țesuturi.

8.4.3.5. Somatostatinul

Inhibă secreția de insulină prin activarea receptorilor somatostatinici (SSTR) de pe celulele beta pancreatice. Activarea acestor receptori, cuplați cu proteina Gi, reduce concentrația de cAMP și inhibă căile de semnalizare care duc la eliberarea de insulină.

8.4.3.6. Adipokinele

Adiponectina stimulează la nivel pancreatic secreția de insulină prin activarea receptorilor AdipoR1/AdipoR2 de pe celulele beta, care determină deschiderea canalelor de calciu și facilitează exocitoza veziculelor cu insulină. La nivel sistemic, adiponectina reduce indirect necesarul de producție de insulină prin îmbunătățirea sensibilității la insulină în țesuturile periferice. Prin activarea căilor AMPK și PPAR-α, adiponectina crește captarea de glucoză în mușchi, scade producția hepatică de glucoză și stimulează oxidarea acizilor grași.

Leptina, deși în mod primar reglează apetitul și consumul energetic prin acțiunea la nivel hipotalamic, influențează și metabolismul glucozei prin inhibarea secreției de insulină în celulele beta. [2, 4-6]

8.4.4. Stilul de viață

8.4.4.1. Activitatea fizică

Contracția musculară activează calea AMPK (AMP-activated protein kinase), care stimulează captarea de glucoză independent de insulină prin translocarea transportorului GLUT4 la membrana celulară. Prin aceste mecanisme se reduce necesarul de insulină pentru menținerea glicemiei normale și este protejată celulele beta.[7]

8.4.4.2. Stresul cronic și lipsa somnului

Stresul cronic afectează producția de insulină prin activarea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale și a sistemului nervos simpatic. Stresul activează și căi inflamatorii, crescând concentrația de citokine pro-inflamatorii precum TNF-α și IL-6, care perturbă semnalizarea insulinei. Se perturbă și secreția de hormoni precum leptina și grelina, care influențează apetitul și metabolismul glucozei.[8]

8.4.4.3. Obezitatea

Adiponectina, principala adipokină anti-inflamatorie și sensibilizatoare la insulină, scade semnificativ, reducând capacitatea țesuturilor de a răspunde eficient la insulină. Simultan, crește secreția de adipokine pro-inflamatorii precum TNF-α, IL-6, rezistina și leptina în concentrații patologice.

8.4.5. Factori genetici[2-3]

8.4.5.1. Mutații în genele care codifică insulina sau receptorii săi

Mutații în gene precum INS (care codifică insulina), KCNJ11 și ABCC8 (care codifică subunitățile canalelor KATP) pot afecta direct mecanismul de secreție a insulinei. Polimorfisme în genele care codifică factori de transcripție precum TCF7L2, HHEX și CDKN2A/B influențează dezvoltarea și funcția celulelor beta.

8.4.6. Factori patologici

8.4.6.1. Inflamația cronică

TNF-α (tumor necrosis factor alpha), o citokină pro-inflamatorie produsă de macrofagele infiltrate în țesutul adipos hipertrofiat, induce rezistența la insulină prin fosforilarea serinei pe receptorul de insulină și pe substraturile acestuia (IRS-1 și IRS-2), perturbând transmiterea semnalului insulinic.

IL-6 (interleukina-6) are efecte duale - acute, poate stimula captarea de glucoză în mușchi, dar cronic contribuie la rezistența la insulină prin inducerea producției hepatice de proteine inflamatorii și prin interferența cu semnalizarea insulinei. [2-4]

8.4.6.2. Afecțiunile pancreatice

Patologia pancreatică (pancreatita, neoplasmul pancreatic, fibroza chistică) afectează direct producția de insulină prin distrugerea fizică sau disfuncția celulelor beta din insulele Langerhans.

8.4.6.3. Diabetul zaharat

În diabetul de tip 1 secreția de insulina este scăzută secundar distrucției autoimune a celulelor beta. În diabetul de tip 2 avem o creștere a producției de insulină secundar insulinorezitenței cu evoluție în timp spre scăderea secreției secundar epuizării celulei beta.

8.4.6.4. Medicamentele

Corticosteroizii sistemici induc rezistența la insulină prin activarea receptorilor glucocorticoizi, stimulând gluconeogeneza hepatică și reducând captarea de glucoză de către țesuturi, ceea ce necesită

o secreție compensatorie crescută de insulină. Diureticele tiazidice pot reduce secreția de insulină prin depleția de potasiu, care afectează polarizarea membranei celulelor beta. Beta-blocantele neselective pot masca simptomele hipoglicemiei și pot inhiba ușor secreția de insulină. Medicamentele antipsihotice pot induce creșterea în greutate și rezistența la insulină prin efectele lor asupra neurotransmițătorilor care reglează apetitul și metabolismul și, implicit, stimulează insulinosecreția. Sulfonilureele și meglitinidele stimulează eliberarea de insulină prin legarea de receptorul SUR1 și închiderea canalelor ATP dependente de la nivelul celulei beta cu influx secundar de calciu și degranularea veziculelor secretorii. Diazoxidul și insulina inhibă eliberarea insulinei prin închiderea canalelot ATP dependente.[1]

Bibliografie:

1. Șerban V. Insulina-structură și biosinteză. In Șerban V editor, Tratat Româan de Boli Metabolice, Timișoara, Brumar 2011, p. 99-109
2. Cavaghan MK, Polonsky KS. Insulin Secretion in vivo. In Joslin's Diabetes Mellitus Fourteenth Edition Lippincott Williams and Wilkins 2005. P. 331-340
3. Insulin, Glucagon, and Diabetes Mellitus. In Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 15th Edition. Elsevier 2026
4. Rutter GA, Hodson DJ. Minireview: intra-islet regulation of insulin secretion in humans. Mol Endocrinol. 2013 Dec;27(12):1984-95. doi: 10.1210/me.2013-1278. Epub 2013 Nov 15.
5. Losada-Barragán M. Physiological effects of nutrients on insulin release by pancreatic beta cells. Mol Cell Biochem. 2021 Aug;476(8):3127-3139. doi: 10.1007/s11010-021-04146-w.
6. Fu Z, Gilbert ER, Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. Curr Diabetes Rev. 2013 Jan 1;9(1):25-53.
7. Richter EA, Sylow L, Hargreaves M. Interactions between insulin and exercise. Biochem J. 2021 Nov 12;478(21):3827-3846. doi: 10.1042/BCJ20210185.
8. Sharma K, Akre S, Chakole S, Wanjari MB. Stress-Induced Diabetes: A Review. Cureus. 2022 Sep 13;14(9):e29142. doi: 10.7759/cureus.29142.

Secțiunea 9. Prezentare Generală a Diabetului

Capitolul 9.1. Definiție și clasificare

Viviana Elian

9.1.1. Definiție

Diabetul zaharat reprezintă o boală metabolică cu etiologie diversă, caracterizată prin hiperglicemie cronică cu perturbarea metabolismelor glucidic, lipidic si proteic, datorate unei alterări a secreției de insulină și/sau unei acțiuni reduse a acesteia.[1]

Diabetul zaharat se caracterizează prin hiperglicemie cronică cu tulburări ale metabolismului carbohidraților, lipidelor și proteinelor rezultate din defecte în secreția de insulină, acțiunea insulinei sau ambele.[2]

În condiții normale, insulina facilitează captarea și utilizarea glucozei de către țesuturile periferice, în special mușchii scheletici, țesutul adipos și ficatul, menținând astfel glicemia în limite fiziologice. Când acest echilibru este perturbat, fie prin producția inadecvată de insulină de către celulele beta pancreatice, fie prin rezistența țesuturilor la acțiunea insulinei, apare hiperglicemia caracteristică diabetului. Diagnosticul diabetului se face prin determinarea unor valori crescute ale glicemiei și HbA1c.[3]

În cazul deficitului de insulină, pancreasul nu reușește să secrete cantități suficiente de hormon pentru a răspunde nevoilor metabolice ale organismului. Această situație poate fi consecința distrugerii autoimune a celulelor beta, a defectelor genetice în dezvoltarea sau funcționarea pancreasului/celulelor beta, sau a epuizării progresive a capacității secretorii în contextul unei solicitări crescute pe termen lung.

Rezistența la insulină, pe de altă parte, se caracterizează prin scăderea răspunsului țesuturilor la concentrații normale sau chiar crescute de insulină. Acest fenomen este adesea asociat cu obezitatea, în special cu distribuția centrală/ectopică a țesutului adipos, inflamația cronică, stresul oxidativ și alterările la nivelul receptorilor de insulină.

Tulburările metabolice asociate diabetului zaharat se extind dincolo de metabolismul glucidic, afectând metabolismul lipidic și proteic. Deficiența absolută sau relativă de insulină perturbă homeostazia lipidică, ducând la creșterea lipolizei, eliberarea crescută de acizi grași liberi în circulație și stimularea gluconeogenezei hepatice. Aceste modificări contribuie la dezvoltarea dislipidemiei specifice pacientului cu diabet, caracterizată prin hipertrigliceridemie, scăderea HDL-colesterolului și prezența particulelor mici și dense de LDL-colesterol, cu un potențial proaterogen crescut. Insulina joacă un rol anabolic important în sinteza proteinelor musculare, iar deficiența sa poate duce la catabolism proteic crescut și pierdere de masă musculară. Glicozilarea non-enzimatică a proteinelor, reflectată prin valoarea HbA1c, servește atât ca marker diagnostic, cât și ca predictor al riscului de complicații pe termen lung.

Diabetul zaharat este o boală cronică care necesită îngrijire medicală continuă și educarea pacientului pentru a preveni apariția complicațiilor acute și a reduce riscul complicațiilor cronice.

9.1.2. Clasificare

Clasificarea diabetului zaharat și a altor categorii de hiperglicemie a fost propusă de Organizația Mondială a Sănătății în anul 1999 și agreată prin consens de asociațiile de diabet: American Diabetes Asociation (ADA),[3] European Association for the Study of Diabetes (EASD), American Association of Clinical Endocrinology (AACE), Societatea Română de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice (SRDNBM),[4] etc.

Tabel 9.1.2.1. Clasificarea etiologică a diabetului

Tipul 1 (distrugerea celulelor β, de obicei ducând la deficiență absolută de insulină) • Autoimun • Idiopatic
Tipul 2 (poate varia de la predominanța rezistenței la insulină cu deficiență relativă de insulină la un defect predominant secretor cu sau fără rezistență la insulină)
Alte tipuri specifice (vezi Tabelul 9.1.2.) • Defecte genetice ale funcției celulelor β • Defecte genetice în acțiunea insulinei • Boli ale pancreasului exocrin • Endocrinopatii • Induse de medicamente sau substanțe chimice • Infecții • Forme neobișnuite de diabet mediat imun • Alte sindroame genetice uneori asociate cu diabetul
Diabetul gestațional

Detalierea cauzelor care duc la apariția altor tipuri de diabet pot fi regăsite in Tabelul 9.1.2.2:

Tabel 9.1.2.2. Alte tipuri specifice de diabet

Defecte genetice ale funcției celulelor β • Cromozomul 20, HNF4α (MODY1) • Cromozomul 7, glucokinaza (MODY2) • Cromozomul 12, HNF1α (MODY3) • Cromozomul 13, IPF1 (MODY4) • Cromozomul 17, HNF3β (MODY5) • ADN mitocondrial, mutația A3243G • Altele **Defecte genetice în acțiunea insulinei** • Rezistența la insulină de tip A • Leprechaunism • Sindromul Rabson-Mendenhall • Diabetul lipoatrofic • Altele **Alte sindroame genetice uneori asociate cu diabetul zaharat** • Sindromul Down • Ataxia Friedreich • Boala Huntington • Sindromul Klinefelter • Sindromul Laurence-Moon-Biedl • Distrofia miotonică • Porfiria • Sindromul Prader-Willi • Sindromul Turner • Sindromul Wolfram • Altele **Forme rare de diabet mediat autoimun** • Sindromul autoimun anti-insulină (anticorpi anti-insulină) • Anticorpi anti-receptor de insulină • Sindromul "Stiff-man" • Altele	**Boli ale pancreasului exocrin** • Pancreatopatie fibrocalculoasă • Pancreatita • Traumatism/pancreatectomie • Neoplazia • Fibroza chistică • Hemocromatoza • Sindromul Wolcott-Rallison • Altele **Endocrinopatii** • Sindromul Cushing • Acromegalia • Feocromocitomul • Glucagonomul • Hipertiroidismul • Somatostatinomul • Altele **Induse de medicamente sau substanțe chimice** • Acidul nicotinic • Glucocorticoizii • Hormonii tiroidieni • Agoniștii α-adrenergici • Agoniștii β-adrenergici • Tiazidele • Fenitoina • Pentamidina • Pyriminil (Vacor) • Interferon-α • Altele **Infecții** • Rubeola congenitală • Citomegalovirusul • Altele

Abrevieri: HNF4α: factorul nuclear hepatic 4α; MODY: diabetul cu debut la maturitate al tânarului; HNF1α: factorul nuclear hepatic 1α; IPF1: factorul 1 promotor al insulinei; HNF3β: factorul nuclear hepatic 3β.	

9.1.2.1. Evoluția Clinică a Diabetului

Persoanele care dezvoltă diabet trec prin mai multe stadii clinice distincte. Inițial, reglarea glucozei este normală și nu se poate identifica nicio anomalie glicemică, chiar și prin testul oral de toleranță la glucoză (TTGO). Acest stadiu este urmat de o perioadă de durată variabilă în care reglarea glucozei devine alterată, manifestându-se prin modificarea glicemiei bazale sau prin alterarea toleranței la glucoză evoluând spre apariția diabetului zaharat.

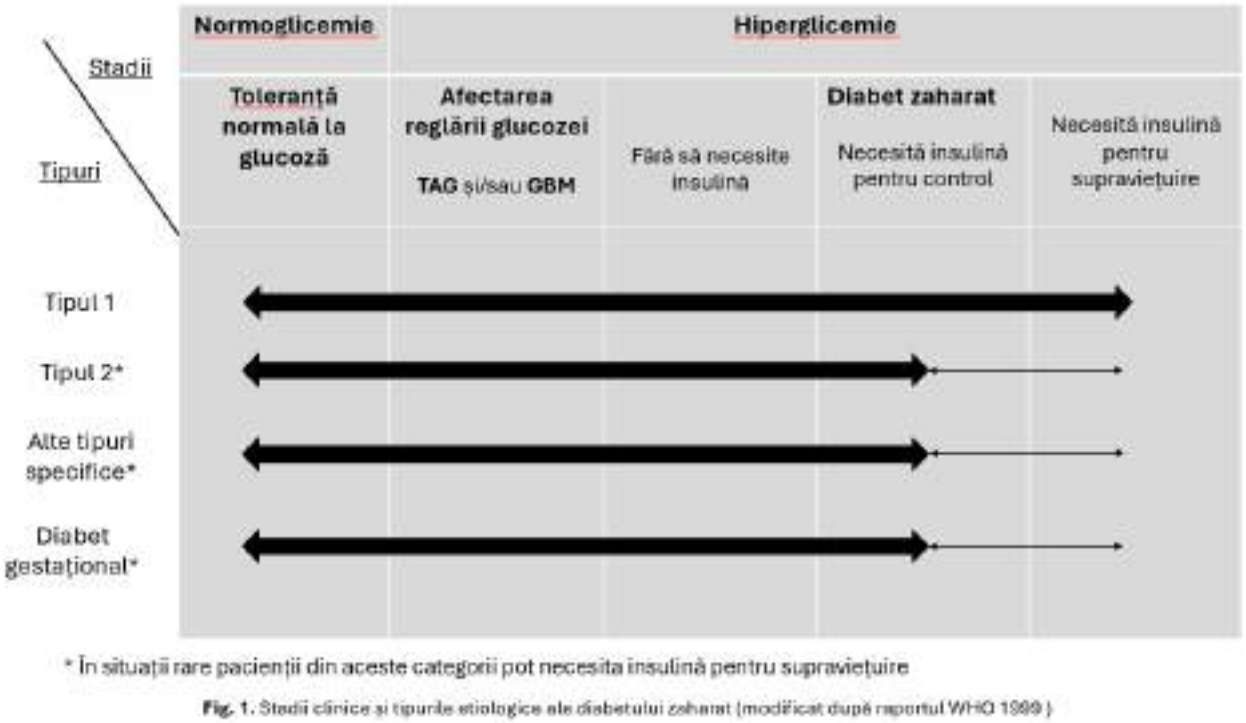


Figura 9.1.2.1. Stadii clinice și tipurile etiologice ale diabetului zaharat (adaptat după)[1]

Din perspectiva stadiilor clinice, evoluția diabetului se desfășoară de-a lungul unui continuum care începe cu **normoglicemia**, caracterizată prin toleranța normală la glucoză și valori ale glicemiei în limite fiziologice. În această etapă inițială, pacienții nu prezintă semne clinice de tulburare metabolică, deși pot exista deja procese patologice subiacente, precum rezistența incipientă la insulină sau prezența autoanticorpilor specifici în cazul diabetului tip 1.

Următoarea etapă, **afectarea reglării glucozei**, cunoscută și sub denumirea de prediabet, include toleranța alterată la glucoză (TAG) și glicemia bazală modificată (GBM). Această fază intermediară se caracterizează prin valori ale glicemiei situate între limitele normale și pragul diagnostic pentru diabetul manifest. TAG se definește prin glicemii cuprinse între 140-199 mg/dL la 2 ore după TTGO, iar GBM se definește prin valori ale glicemiei bazale între 100-125 mg/dL. Această etapă reprezintă o fereastră terapeutică crucială, deoarece intervenții adecvate de modificare a stilului de viață pot întârzia progresia către diabetul manifest.

Stadiul final, **hiperglicemia manifestă**, se subdivide în funcție de necesitatea tratamentului insulinic. Inițial, valorile glicemice pot fi controlate prin dietă, exerciții fizice și/sau medicație orală (cu excepția DZ tip 1). Ulterior, evoluția este spre necesar de insulină pentru menținerea unui control

glicemic optim. Pentru pacienții cu deficit absolut de secreție de insulină, tratamentul cu insulină este obligatoriu pentru prevenirea cetoacidozei și pentru supraviețuire.

În toate formele de diabet poate apărea remisiunea hiperglicemiei manifeste. Pacienții pot reveni la reglarea alterată a glucozei sau chiar la glicemia normală, în special dacă diabetul are debut recent și metodele terapeutice intensive sunt instituite prompt.[5]

În cazul diabetului de tip 1, după o perioadă scurtă de tratament cu insulină, poate apărea așa-numita "perioadă de lună de miere", când insulina nu mai este necesară pentru supraviețuire și toleranța la glucoză se îmbunătățește temporar.

9.1.2.2. Clasificare etiologică

Din perspectiva **tipurilor etiologice** sunt definite patru categorii principale: diabetul tip 1, diabetul tip 2, alte tipuri specifice de diabet și diabetul gestațional.

9.1.2.2.1. Diabetul zaharat tip 1

Diabetul zaharat tip 1 (DZ1), cunoscut și ca diabet insulino-dependent, reprezintă 5-10% din totalul cazurilor de diabet zaharat. Diabetul tip 1 afectează predominant copiii și adolescenții, dar poate debuta la orice vârstă, forma cu debut tardiv fiind denumită LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults).

Această formă apare în urma destrucției autoimune a celulelor beta din insulele Langerhans proces mediat de limfocitele T activate și anticorpii specifici precum anti-GAD, anti-IA2, anti celula insulară și anti-ZnT8.[6] Această distrugere celulară duce în timp la un deficit absolut de insulină, necesitând tratament insulinic pentru supraviețuire. Procesul autoimun poate fi precedat de o fază preclinică îndelungată, uneori de ani de zile, în care se pot detecta markeri imunologici specifici în absența hiperglicemiei.

Odată cu debutul clinic, pacienții prezintă simptomatologia clasică de polidipsie, poliurie, polifagie și pierdere ponderală cu evoluție fulminantă, diagnosticul fiind pus direct în stadiul de cetoacidoză la 25-50% dintre cazuri.[7]

Abordarea terapeutică implică insulinoterapia intensivă în regim bazal-bolus sau pe pompă de insulină și este obligatorie pentru supraviețuire. O proporție mică de pacienți sunt diagnosticați înainte de apariția simptomelor (stadiile 1 și 2) și la aceștia poate fi instituită terapia cu anticorpi monoclonali anti-CD3 care întârzie evoluția bolii cu 2-3 ani.[8]

Tabel 9.1.2.2. Stadiile evolutive ale diabetului zaharat tip 1 (modificat dupa Insel et al.) [9]

	Stadiul 1	**Stadiul 2**	**Stadiul 3**
Caracteristici	Autoimunitate Normoglicemie Presimptomatic	Autoimunitate Disglicemie Presimptomatic	Autoimunitate Hiperglicemie Simptomatic

9.1.2.2.2. Diabetul zaharat tip 1 idiopatic

Există unele forme de DZ tip 1 cu etiologie necunoscută. Pacienții care aparțin acestei categorii necesită insulinoterapie și sunt predispuși cetoacidozei. Nu există însă nici o dovadă de cauză autoimună.

9.1.2.2.3. Diabetul zaharat tip 2

Diabetul zaharat tip 2 este întâlnit la 85-90% din persoanele cu diabet și reprezintă o condiție complexă, heterogenă, caracterizată printr-un deficit relativ de insulină cauzat de o disfuncție a celulelor beta pancreatice. Frecvent, persoanele cu acest tip de diabet prezintă insulinorezistență.

În cazul insulinorezistenței, hiperglicemia cronică declanșează o serie de mecanisme compensatorii: inițial organismul încearcă să restabilească echilibrul prin creșterea producției de insulină, fenomen cunoscut sub numele de hiperinsulinemie compensatorie. Această adaptare poate

menține glicemia în limite aproape normale pentru perioade îndelungate, explicând de ce multe persoane cu prediabet sau chiar cu forme incipiente de diabet tip 2 rămân asimptomatice.

Pe măsură ce boala progresează, hiperglicemia persistentă conduce la fenomenul de glucotoxicitate, prin care concentrațiile crescute de glucoză exercită efecte negative asupra celulelor beta pancreatice, compromițând și mai mult capacitatea de secreție a insulinei. Totodată, hiperglicemia cronică favorizează procesele de glicare non-enzimatică a proteinelor, formarea produșilor finali de glicare avansată (AGEs) și activarea căilor metabolice alternative precum calea poliolului și calea hexozaminei, toate contribuind la apariția complicațiilor cronice ale diabetului.

Această formă de diabet rămâne adesea nediagnosticată timp de mulți ani, deoarece hiperglicemia nu este suficient de severă pentru a provoca simptomele specifice diabetului zaharat. De aceea, există și un risc crescut de a dezvolta complicații macrovasculare și microvasculare chiar înainte de momentul diagnosticului.

Inițial, această formă poate să nu necesite tratament insulinic, controlul glicemic fiind posibil prin modificări ale stilului de viață și medicație orală. Însă, pe măsură ce funcția celulelor beta se deteriorează progresiv, mulți pacienți vor avea nevoie de insulină pentru atingerea țintelor glicemice, estimându-se că aproximativ 50% dintre pacienții cu diabet tip 2 vor necesita în final tratament insulinic.[10]

În cazul copiilor care se prezintă cu hiperglicemie, există probleme de diagnostic diferențial între DZ tip 2 și DZ tip 1 cu progresie lentă. Odată cu creșterea prevalenței obezității DZ tip 2 devine din ce în ce mai frecvent diagnosticat și la copil și adolescent.[11]

9.1.2.2.4. Alte tipuri de diabet

În această categorie sunt incluse o varietate de forme etiologice distincte, fiecare cu caracteristici patogenetice particulare. Prevalența cazurilor din această categorie este relativ redusă în populația de pacienți cu diabet zaharat, cel mai frecvent fiind întâlnit Diabetul MODY în proporție de 1-5%.[12]

Diabetul MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), rezultă din mutații în gene specifice care afectează dezvoltarea sau funcția celulelor beta pancreatice. MODY se caracterizează prin transmitere autozomal dominantă, debut de obicei înainte de 25 de ani și evoluție mai blândă decât diabetul tip 1. În prezent sunt identificate peste 14 tipuri de MODY, cele mai frecvente sunt detaliate in Tabelul 4.

Tabel 9.1.2.3 Forme frecvente de diabet monogenic.[13]

MODY		
GCK	AD	GCK-MODY: hiperglicemie à jeun stabilă, neprogresivă; de obicei nu necesită tratament; complicaţiile microvasculare sunt rare; creștere minoră a glicemiei la 2 ore în cursul TTGO (<54 mg/dL)
HNF1A	AD	HNF1A-MODY: defect progresiv insulinosecretor cu debut la adolescent/adult tânăr; prag renal de glucozurie scăzut; creștere importantă a glicemiei la 2 ore în cursul TTGO (>90 mg/dL); răspund la SU
HNF4A	AD	HNF4A-MODY: defect progresiv insulinosecretor cu debut la adolescent sau adult tânăr; pot avea greutate mare la naștere și hiperglicemie tranzitorie neonatală; răspund la SU
HNF1B	AD	HNF1B-MODY: boală renală (de obicei chistică); anomalii genito-urinare; atrofia pancreasului; hiperuricemie; gută

Diabet neonatal

KCNJ11	AD	permanent sau tranzitoriu; retard creștere intrauterină (RCIU); posibile întârzieri de creștere și epilepsie; răspunde la SU
INS	AD	permanent; RCIU; necesită insulină
ABCC8	AD	permanent sau tranzitoriu; RCIU; rare întârzieri de creștere; răspunde la SU
6q24 (PLAGL1, HYMA1)	AD	tranzitoriu; RCIU; macroglosie; hernie ombilicală; poate fi tratat și fără insulină
GATA6	AD	permanent; hipoplazie pancreatică; malformaţii cardiace; insuficienţă pancreatică exocrină; necesită insulină
EIF2AK3	AR	permanent; sindrom Wolcott-Rallison: displazie epifizeală; insuficienţă pancreatică exocrină; necesită insulină
FOXP3	X-linked	permanent; sindrom IPEX (dereglare imună, poliendocrinopatie, enteropatie; X-linked): DZ autoimun; tiroidită autoimună; dermatită exfoliativă; necesită insulină

Diabetul secundar afecțiunilor pancreatice include formele consecutive pancreatitei cronice, cancerului pancreatic, hemocromatozei sau fibroplaziei chistice, unde distrugerea mecanică sau inflamatoare a țesutului pancreatic duce la deficiența de insulină. Formele endocrine secundare apar în contextul hiperproducției de hormoni contrareglatori precum cortizolul în sindromul Cushing, hormonul de creștere în acromegalie sau catecolaminele în feocromocitom. Diabetul indus de medicamente poate fi cauzat de corticosteroizi, diuretice tiazidice, beta-blocante sau medicamente antipsihotice atipice. Aceste variante pot avea evoluții foarte diverse în funcție de etiologia specifică, de la forme reversibile la înlăturarea cauzei precipitante, până la forme progresive care necesită tratament complex pe termen lung.

9.1.2.2.5. Diabetul gestațional

Reprezintă o formă specifică care apare în timpul sarcinii, de obicei în cel de-al doilea sau al treilea trimestru, când rezistența fiziologică la insulină se accentuează datorită hormonilor placentari. Prevalența diabetului gestațional variază în funcție de populația studiată și criteriile diagnostice utilizate, afectând aproximativ 2-10% din totalul sarcinilor la nivel global.[3]

Factorii de risc pentru dezvoltarea diabetului gestațional includ vârsta maternă înaintată (peste 25 de ani), obezitatea pre-gestațională, antecedentele familiale de diabet tip 2, etnia (risc crescut la femei hispanice, afro-americane, americane native sau asiatice), antecedentele de diabet gestațional în sarcini anterioare, macrosomia fetală în sarcini anterioare și sindromul ovarelor polichistice.

Complicațiile potențial asociate diabetului gestațional includ macrosomia fetală, distocia de umăr, hipoglicemia neonatală, sindromul de detresă respiratorie, hipocalcemia și icterul neonatal. Riscurile materne includ preeclampsia, polihidramniosul și necesitatea nașterii prin operație cezariană.

Diagnosticul se stabilește prin testul de toleranță orală la glucoză cu 75 g glucoză, efectuat între săptămânile 24-28 de gestație la femeile cu risc standard, sau mai devreme la cele cu risc crescut de diabet. Studiile longitudinale demonstrează că 35-60% din femeile cu antecedente de diabet gestațional vor dezvolta diabet tip 2 în următorii 10-20 de ani. Din această cauză, ghidurile ADA recomandă reevaluarea metabolică la 6-12 săptămâni postpartum și, ulterior, screening periodic pentru diabet, de obicei anual sau la fiecare 3 ani, în funcție de factorii de risc individuali.

Bibliografie:

1. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med. 1998 Jul;15(7):539-53. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S.

2. Bennett PH, Knowler WC. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and Glucose Homeostasis. In Joslin's Diabetes Mellitus Fourteenth Edition Lippincott Williams and Wilkins 2005. P. 331-340
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care 2025;48(Supplement_1): S27–S49. https://doi.org/10.2337/dc25-S002
4. SRDNBM Ghid de management al diabetului zaharat 2023. [Accessed July 26, 2025] https://societate-diabet.ro/wp-content/uploads/2021/07/Ghidul-SRDNBM-2021.pdf
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2014 Jan;37 Suppl 1:S81-90. doi: 10.2337/dc14-S081.
6. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, Ilonen J, Lernmark Å, Hagopian WA, Rewers MJ, She JX, Simell OG, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, Bonifacio E; TEDDY Study Group. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. Diabetologia. 2015 May;58(5):980-7. doi: 10.1007/s00125-015-3514-y.
7. Jensen ET, Stafford JM, Saydah S, D'Agostino RB, Dolan LM, Lawrence JM, Marcovina S, Mayer-Davis EJ, Pihoker C, Rewers A, Dabelea D. Increase in Prevalence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis Among Youth With Type 1 Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. Diabetes Care. 2021 Jul;44(7):1573-1578. doi: 10.2337/dc20-0389.
8. Sherry N, Hagopian W, Ludvigsson J, Jain SM, Wahlen J, Ferry RJ Jr, Bode B, Aronoff S, Holland C, Carlin D, King KL, Wilder RL, Pillemer S, Bonvini E, Johnson S, Stein KE, Koenig S, Herold KC, Daifotis AG; Protégé Trial Investigators. Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protégé study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2011 Aug 6;378(9790):487-97. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60931-8.
9. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, Greenbaum CJ, Herold KC, Krischer JP, Lernmark Å, Ratner RE, Rewers MJ, Schatz DA, Skyler JS, Sosenko JM, Ziegler AG. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2015 Oct;38(10):1964-74. doi: 10.2337/dc15-1419.
10. Umpierrez GE, Davis GM, ElSayed NA, Fadini GP, Galindo RJ, Hirsch IB, Klonoff DC, McCoy RG, Misra S, Gabbay RA, Bannuru RR, Dhatariya KK. Hyperglycemic Crises in Adults With Diabetes: A Consensus Report. Diabetes Care. 2024 Aug 1;47(8):1257-1275. doi: 10.2337/dci24-0032.
11. Perng W, Conway R, Mayer-Davis E, Dabelea D. Youth-Onset Type 2 Diabetes: The Epidemiology of an Awakening Epidemic. Diabetes Care. 2023 Mar 1;46(3):490-499. doi: 10.2337/dci22-0046.
12. Kavvoura FK, Owen KR. Maturity onset diabetes of the young: clinical characteristics, diagnosis and management. Pediatr Endocrinol Rev. 2013;10(2):234–42.
13. Simona Cernea Diagnosticul și clasificarea tulburărilor metabolismului glucidic. In SRDNBM, FRD Ghid de management al diabetului zaharat 2023 [Accessed July 26, 2025]

Capitolul 9.2. Epidemiologie

Gabriela Radulian, Alexandra-Mihaela Vișinescu, Daniela.Stegaru

9.2.1. Introducere

Diabetul zaharat reprezintă o problemă majoră de sănătate publică a secolului XXI, având o prevalență în continuă creștere la nivel mondial. De la publicarea primei ediții a Atlasului Federației Internaționale de Diabet în anul 2000, prevalența diabetului zaharat la adulții cu vârste cuprinse între 20 și 79 de ani a înregistrat o creștere de peste trei ori, de la 151 de milioane de cazuri (echivalentul a 4,6% din populația globală) la 537 de milioane de cazuri în 2021, reprezentând 10,5% din populația adultă la nivel mondial.[1] Totodată, datele statistice din Statele Unite ale Americii relevă o creștere semnificativă a prevalenței diabetului zaharat în rândul populației generale, de la mai puțin de 1% în anul 1960[2] până la 11,6% în anul 2023.[3] Datele cele mai recente evidențiază că, în anul 2024, aproximativ 589 de milioane de persoane cu vârste cuprinse între 20 și 79 de ani au fost diagnosticate cu diabet zaharat la nivel mondial, reprezentând 11,1% din populația globală din această categorie de vârstă. Se estimează că numărul total de persoane cu diabet zaharat va ajunge la 853 de milioane (13%) până în 2050.[4]

9.2.2. Epidemiologia globală și regională a diabetului zaharat

În timp ce populația lumii este estimată să crească cu 25% în următorii 25 de ani, numărul persoanelor cu diabet zaharat se preconizează să înregistreze o creștere semnificativ mai mare, de circa 45%. Până în anul 2050, prevalența diabetului zaharat este anticipată să crească cu 17%, în principal din cauza îmbătrânirii populației și a intensificării procesului de urbanizare la nivel mondial. În tabelul 9.2.1. este redat numărul persoanelor cu diabet zaharat, la nivel mondial și regional, 2024-2050 (vârsta 20-79 ani).[4]

Tabelul 9.2.1. Distribuția globală și regională a cazurilor de diabet zaharat, 2024-2050 (20-79 ani)[4]

Prevalența	2024 (Milioane)	2050 (Milioane)	Creștere (%)
Mondial	588,7	852,5	45
Europa	65,6	72,4	10
America de Nord și Caraibe	56,2	68,1	21
Asia de Sud-Est	106,9	184,5	73
Africa	24,6	59,5	142
Orientul Mijlociu și Africa de Nord	84,7	162,6	92
America de Sud și Centrală	35,4	51,5	45
Pacificul de Vest	215,4	253,8	18

9.2.3. Epidemiologia diabetului zaharat raportată la vârstă și sex

Prevalența diabetului zaharat crește odată cu vârsta, fiind cea mai ridicată în rândul persoanelor cu vârste peste 65 de ani. Prevalența cea mai redusă este în rândul adulților cu vârsta cuprinsă între 20 și 24 de ani (1,9% în 2024 și estimat 2,2% în 2050). În schimb, cea mai mare proporție este reprezentată de categoria de vârstă cuprinsă între 75 și 79 de ani, cu o prevalență de 24,8% în 2024, care se așteaptă să crească la 25,4% până în 2050. În anul 2024, numărul persoanelor cu diabet zaharat cu vârste între 65 și 99 de ani a fost de 158,3 milioane, reprezentând 23,7% din total. Dacă tendințele actuale se mențin, această cifră va ajunge la 278 de milioane în anul 2050. Prevalența diabetului zaharat este similară la femeile și bărbații cu vârste cuprinse între 20 și 79 de ani (10,9% față de 11,3%).[4]

9.2.4. Epidemiologia diabetului zaharat în funcție de mediul de proveniență

În anul 2024, numărul persoanelor cu diabet zaharat care trăiau în mediul urban (399,6 milioane) a fost semnificativ mai mare decât al celor din mediul rural (189,1 milioane). Prevalența în zonele urbane a fost estimată la 12,7%, comparativ cu 8,8% în zonele rurale. Proiecțiile indică faptul că populația afectată de diabet zaharat din mediul urban va crește până la 654,7 milioane de persoane, în timp ce numărul celor din mediul rural este așteptat să rămână relativ constant. Se estimează că prevalența va atinge 14,5% în mediul urban și 9,6% în mediul rural în anul 2050.[4]

9.2.5. Epidemiologia diabetului zaharat în funcție de rasă și etnie

Asociația Americană pentru Diabet raportează faptul că prevalența diabetului zaharat variază în funcție de rasă și etnie. În Statele Unite, adulții amerindieni/nativi din Alaska au cea mai mare prevalență a diabetului zaharat diagnosticat, de 13,6%, urmați de adulții de culoare non-hispanici (12,1%) și hispanici (11,7%).[3]

9.2.6. Epidemiologia glicemiei à jeun modificate la nivel mondial

În anul 2024, 487,7 milioane de adulți, reprezentând 9,2% din populația adultă la nivel global, prezentau glicemie à jeun modificată (IFG - *Impaired Fasting Glucose*). Proiecțiile pentru anul 2050 indică faptul că aproximativ 647,5 milioane de adulți, adică 9,8% din populația adultă la nivel mondial, vor prezenta glicemie à jeun modificată.[4]

9.2.7. Epidemiologia toleranței alterate la glucoză la nivel mondial

În anul 2024, 634,8 milioane de adulți, reprezentând 12% din populația adultă la nivel global, au prezentat toleranță alterată la glucoză (IGT - *Impaired Glucose Tolerance*). Conform estimărilor, până în anul 2050, aproximativ 846,5 milioane de adulți, adică 12,9% din populația adultă la nivel mondial, vor fi diagnosticate cu toleranță alterată la glucoză.[4]

9.2.8. Epidemiologia diferitelor forme de diabet zaharat

9.2.8.1. Diabetul zaharat tip 1

În anul 2024, la nivel global, aproximativ 9,15 milioane de persoane au prezentat diabet zaharat de tip 1, dintre care 22,3% (2,04 milioane) proveneau din țări cu venituri mici și medii defavorizate. Din totalul acestei populații, 1,81 milioane (19,8%) aveau vârsta sub 20 de ani, 6,28 milioane (68,6%) se încadrau în grupa de vârstă 20-59 de ani, iar 1,06 milioane (11,8%) aveau 60 de ani sau peste (655.000 de persoane cu vârsta între 60 și 69 de ani, 325.000 cu vârsta între 70 și 79 de ani și 81.000 cu vârsta de 80 de ani și peste). Au fost raportate 503.000 de cazuri noi de diabet zaharat de tip 1 la toate categoriile de vârstă, dintre care 219.000 au fost diagnosticate la copii și adolescenți sub 20 de ani. Europa înregistrează cel mai mare număr de persoane cu diabet zaharat de tip 1, cu un total de aproximativ 2,7 milioane de cazuri.[4]

9.2.8.2. Diabetul zaharat tip 2

Diabetul zaharat tip 2 este cea mai frecventă formă, reprezentând peste 90% din totalul cazurilor la nivel mondial. Prevalența sa a înregistrat o creștere semnificativă în rândul adulților cu vârsta sub 40 de ani[5] și a devenit, de asemenea, un motiv de îngrijorare în rândul copiilor și tinerilor, ca urmare a prevalenței tot mai ridicate a obezității în copilărie și adolescență.[6] La nivel global, obezitatea este responsabilă pentru aproximativ 43% dintre cazurile de diabet zaharat de tip 2. În unele țări dezvoltate, precum Statele Unite ale Americii și Regatul Unit, contribuția obezității la incidența diabetului zaharat de tip 2 este mai pronunțată, fiind estimată între 80% și 90%.[7] Un adult din opt prezintă un risc crescut

de a dezvolta diabet zaharat de tip 2.[4] Se estimează că prevalența globală a diabetului zaharat de tip 2 va crește până la 7.079 de cazuri la 100.000 de persoane până în anul 2030, reflectând o tendință de creștere continuă în toate regiunile lumii.[8]

9.2.8.3. Diabetul monogenic

Diabetul monogenic (MODY - Maturity-Onset Diabetes of the Young) este mult mai rar, reprezentând între 1,5% și 2% din totalul cazurilor, deși această cifră este probabil subestimată, fiind adesea diagnosticat greșit ca diabet zaharat tip 1 sau tip 2.[4, 9]

9.2.8.4. Diabetul autoimun latent al adultului

Diabetul autoimun latent al adultului (LADA - Latent Autoimmune Diabetes in Adults) reprezintă între 2% și 12% din totalul cazurilor de diabet zaharat.[10]

9.2.9. Epidemiologia hiperglicemiei în sarcină

Se estimează că aproximativ una din cinci nașteri vii (23 de milioane, reprezentând 19,7% dintr-un total de 118,5 milioane de nașteri) este afectată de o formă de hiperglicemie în timpul sarcinii, în rândul femeilor cu vârste cuprinse între 20 și 49 de ani. Dintre aceste cazuri, 79,2% sunt atribuite diabetului gestațional, 9,9% altor forme de diabet identificate pentru prima dată în timpul sarcinii, iar 11% sunt asociate cu diabet preexistent, diagnosticat anterior sarcinii. Prevalența hiperglicemiei în sarcină, raportată la totalul sarcinilor, crește rapid odată cu vârsta, atingând cel mai înalt nivel - aproape jumătate (49,2%) - la femeile cu vârste între 45 și 49 de ani, deși numărul sarcinilor în acest grup de vârstă este redus. Cu toate acestea, ca urmare a ratelor mai mari de fertilitate în rândul femeilor tinere, aproape jumătate dintre toate cazurile de hiperglicemie în sarcină (43,5%, echivalentul a 10,2 milioane) apar la femeile sub 30 de ani.[4]

9.2.10. Epidemiologia diabetului zaharat nediagnosticat

La nivel global, în anul 2024, peste patru din zece adulți cu diabet zaharat (42,8%, respectiv aproximativ 251,7 milioane de persoane cu vârste între 20 și 79 de ani) nu erau diagnosticați, ceea ce determină un risc crescut de complicații severe și chiar deces prematur. Prevalența ridicată a diabetului nediagnosticat reflectă, în mare măsură, accesul insuficient la servicii medicale și capacitatea limitată a sistemelor de sănătate publică de a identifica cazurile existente,[11] în special în țările cu venituri mici și medii, unde trăiesc peste 85% dintre persoanele cu diabet nediagnosticat. Procentul de persoane cu diabet zaharat nediagnosticat este constant ridicat (43%), majoritar de tip 2.[4]

9.2.11. Epidemiologia diabetului zaharat în România

Studiul Național privind Prevalența Diabetului, Prediabetului, Supraponderii, Obezității, Dislipidemiei, Hiperuricemiei și Bolii Cronice de Rinichi (PREDATORR) reprezintă primul studiu național care analizează prevalența diabetului zaharat și a prediabetului, precum și asocierea acestora cu factorii de risc cardiometabolici, sociodemografici și cei legați de stilul de viață în rândul populației adulte cu vârste cuprinse între 20 și 79 de ani. Prevalența generală a diabetului zaharat, ajustată pentru vârstă și sex, a fost de 11,6%, dintre care 2,4% au reprezentat cazuri nediagnosticate anterior. În ceea ce privește prediabetul, prevalența ajustată în funcție de vârstă și sex a fost de 16,5%, fiind semnificativă în grupa de vârstă 60-79 de ani și în rândul femeilor.[12] În anul 2024, conform estimărilor Federației Internaționale de Diabet, România a înregistrat aproximativ 1.320.000 de cazuri de diabet zaharat la adulții cu vârste între 20 și 79 de ani, reprezentând 9,1% din populația adultă. Dintre aceștia, 21,4% nu au fost diagnosticați, ceea ce indică o prevalență importantă a diabetului nediagnosticat în această categorie de vârstă.[4]

Organizația Națională Română pentru Ocrotirea Copilului și Adolescentului cu Diabet (ONROCAD) a identificat în anul 2024 o incidență a diabetului zaharat de tip 1 la copiii cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani de 13,54 cazuri/100.000/an, dintre care 14,86 pentru băieți și 12,15 pentru fete. În Registrul Național au fost incluși 3.996 de copii (2.105 băieți și 1.891 fete) cu vârsta sub 18 ani la 31.12.2024, dintre care: 3.906 cu diabet zaharat de tip 1, 62 cu diabet zaharat de tip 2, 6 cu diabet neonatal, 13 cu MODY, 11 cu alte tipuri de diabet zaharat. În 2024 au fost raportate 529 cazuri noi, 509 fiind cu diabet zaharat de tip 1.[13]

Datele epidemiologice evidențiază o creștere semnificativă a prevalenței diabetului zaharat la nivel global. Proiecțiile actuale indică menținerea acestei tendințe ascendente pe termen lung, ceea ce subliniază importanța implementării urgente a unor strategii de prevenție, screening precoce și intervenție terapeutică eficientă.

Bibliografie:

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021 [Internet]. Available from: https://diabetesatlas.org/.
2. Moini J. *Epidemiology of Diabetes*. 1st ed. Cambridge, MA: Elsevier; 2019. 210 p. ISBN: 978-0-12-816864-6. doi: 10.1016/C2018-0-01562-5.
3. American Diabetes Association. About diabetes statistics [Internet]. 2025 [cited 2025 Jun 24]. Available from: https://diabetes.org/about-diabetes/statistics/about-diabetes.
4. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 11th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2025. Available from: https://diabetesatlas.org/.
5. Magliano DJ, Sacre JW, Harding JL, Gregg EW, Zimmet PZ, Shaw JE. Young-onset type 2 diabetes mellitus – implications for morbidity and mortality. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(6):321–331. doi:10.1038/s41574-020-0334-z.
6. Wu H, Lane M, Lyu Y, Zimmet P, Ma RCW, Bennett PH, et al. Worldwide estimates of incidence of type 2 diabetes in children and adolescents in 2021. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;185:109785. doi:10.1016/j.diabres.2022.109785
7. International Diabetes Federation, World Obesity Federation. *Obesity and type 2 diabetes: a joint approach to halt the rise* [Internet]. Brussels: IDF; 2022 Apr [cited 2025 Jun 24]. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;186:109864. Available from: https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109864.
8. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of type 2 diabetes – global burden of disease and forecasted trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020 Mar;10(1):107–111. doi:10.2991/jegh.k.191028.001.
9. Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, Rubio-Cabezas O, Njølstad PR, Mlynarski W, Castano L, Carlsson A, Raile K, Chi DV, Ellard S, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27:47-63. doi: 10.1111/pedi.12772. PMID: 30225972.
10. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, Pietropaolo M, Zhou Z, Pozzilli P, Leslie RD. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. *Diabetes*. 2020 Oct 1;69(10):2037-2047. doi:10.2337/dbi20-0017.
11. Manne-Goehler J, Geldsetzer P, Agoudavi K, Andall-Brereton G, Aryal KK, Bicaba BW, et al. Health system performance for people with diabetes in 28 low- and middle-income countries: A cross-sectional study of nationally representative surveys. *PLoS Med*. 2019;16(3):e1002751. doi:10.1371/journal.pmed.1002751.
12. Mota M, Popa SG, Mota E, Mitrea A, Catrinoiu D, Cheta DM, et al. Prevalence of diabetes mellitus and prediabetes in the adult Romanian population: PREDATORR study. *J Diabetes*. 2016 May;8(3):336–44. doi:10.1111/1753-0407.12297.

13. Organizația Națională Română pentru Ocrotirea Copiilor și Adolescenților cu Diabet zaharat – ONROCAD. Registrul național pentru diabet zaharat tip 1 la copii și adolescenți în România, 2024.

Capitolul 9.3. Etiopatogenie

Doina Andrada Mihai, Emilia Rusu, Alexandra Vișinescu

9.3.1. Introducere

Diabetul zaharat se caracterizează prin hiperglicemie în absența unui tratament specific și reunește de fapt mai multe afecțiuni metabolice a căror etiopatogenie este foarte eterogenă.[1] Vorbind în general despre diabet, etiopatogenia include defecte ale secreției de insulină, ale acțiunii acesteia sau ambele, care se asociază nu numai cu tulburări ale metabolismului glucidic, ci și cu tulburări ale metabolismului lipidic și proteic.[1] Procesul etiopatogenic de bază, comun tuturor formelor de diabet este disfuncția sau distrugerea celulelor beta pancreatice. Acest proces este complex, progresiv și produce reducerea funcției sau distrugerea completă a celulelor beta.[2] Factorii genetici și de mediu conduc la inițierea și progresia proceselor de inflamație și autoimunitate - în diabetul zaharat de tip 1 - sau de inflamație, insulinorezistență, stres metabolic (glucotoxicitate și lipotoxicitate) - în diabetul zaharat de tip 2.[2]

9.3.2. Masa și funcția celulelor β pancreatice în patogeneza diabetului

Diabetul zaharat este clasificat în diabet zaharat de tip 2 (în peste 90% din cazurile de diabet), diabet zaharat tip 1, forme hibride, forme specifice de diabet și hiperglicemia detectată în timpul sarcinii.[1] Clasic, cea mai mare parte a pacienților cu diabet zaharat de tip 1 se prezintă cu forma cu patogenie autoimună. Insulele Langerhans sunt infiltrate de celule imune, în special limfocite T, care vor distruge celulele β. Distrugerea are loc în timp, iar viteza cu care se desfășoară acest proces este variabilă, de obicei producându-se mai rapid la copii. În paralel scade secreția de insulină. În final toate celule β vor fi distruse iar deficitul de insulină va fi absolut. Distrugerea autoimună se produce la persoanele cu predispoziție genetică, fiind declanșată de anumiți factori ce țin de mediu. În populația generală, riscul de apariție a diabetului zaharat de tip 1 este de 0,4%, însă rudele de gradul 1 ale pacienților afectați au un risc de 6%.[3] Au fost descrise multiple disfuncții, în special la nivelul mecanismelor de reglare imună care în mod normal țin sub control activarea limfocitelor T autoreactive îndreptate împotriva celulelor β pancreatice. Printre aceste disfuncții se numără: alterarea funcției celulelor prezentatoare de antigen, deficite ale limfocitelor T reglatoare (Treg), inclusiv interacțiuni aberante ale celulelor dendritice, expansiunea necontrolată a clonelor de limfocite T autoreactive, răspunsuri anormale ale celulelor NKT și rezistența limfocitelor T efectorii la mecanismele de imunoreglare.[4] Anticorpii anti-beta celulari (ICA (Islet Cell Antibodies), anticorpii antiinsulinici - IAA (Insulin Auto-Antibodies), anticorpii anti GAD - GADA (Glutamic Acid Decarboxylase Autoantibodies), anticorpii anti tirozin fosfataza transmembranară beta celulară - IA2A (Protein Tyrosine Phosphatase Autoantibodies), anticorpii anti transportor de zinc - ZnT8A (Zinc Transporter 8 Antibodies) sunt prezenți la 70-80% dintre pacienții recent diagnosticați.[5] Pentru comparație, menționăm că aceștia sunt prezenți la 0,5% dintre persoanele din populația generală și la 3-4% dintre rudele de gradul 1 ale pacienților ce au dezvoltat boala.[5] Deși pot să apară de timpuriu, autoanticorpii prezintă un maxim de incidență cu aproximativ 2 ani înainte de debut.[5] Pentru o perioadă îndelungată s-a considerat că autoanticorpii specifici diabetului de tip 1 reprezintă doar markeri ai procesului de distrucție a celulelor β, fără a avea un rol patogenic direct. Această ipoteză a fost susținută de observația unor cazuri de diabet zaharat de tip 1 (DZ1) diagnosticate la pacienți cu agamaglobulinemie congenitală. Prezența acestor autoanticorpi are însă o valoare prognostică semnificativă.

Secreția de insulină începe să scadă înainte de apariția simptomatologiei și de diagnosticarea pacientului și continuă să se diminueze progresiv după momentul diagnosticului, odată cu reducerea masei de celule beta. Deși, în mod clasic, se estima că simptomele clinice apar când aproximativ 90%

din masa de celule β este distrusă, studii recente au evidențiat că, la momentul diagnosticului, proporția de celule β viabile poate atinge chiar 40–50%.

Diminuarea masei β celulare la momentul debutului clinic este influențată de o serie de factori, inclusiv vârsta pacientului, indicele de masă corporală și nivelul de activitate fizică. În plus, evoluția pierderii masei β nu urmează un curs liniar, ci pare a fi oscilatorie. Oscilațiile sunt date de faptul că au loc etape de recădere, respectiv remitere ale procesului autoimun.[5]

Diabetul zaharat de tip 2 este foarte heterogen și se caracterizează prin insulinorezistență și disfuncție secretorie beta-celulară. Insulinorezistenţa se definește ca o stare în care o anumită concentrație a insulinei determină răspunsul biologic, dar mai mic decât cel normal, afectând toate efectele biologice ale insulinei, respectiv pe metabolismul glucidic, lipidic, proteic dar și funcțiile mitogene ale acesteia, fiind, o condiție complexă, multifactorială.[6] Un aport alimentar excedentar față de nevoi, menținut pe o perioadă lungă de timp determină o acumulare de lipide la nivel hepatic, perturbări ale metabolismului lipidic, ale microbiotei și inflamație de grad scăzut, toate conducând la apariția insulinorezistenței.[6,7] Ca urmare, se reduce sau se întârzie transportul glucozei în interiorul celulelor, crescând astfel concentrația glucozei în spațiul extracelular. Dacă hiperglicemia rezultată este suficient de marcată și de persistentă, determină o stimulare cronică a secreției de insulină de către celulele β pancreatice, ceea ce duce la instalarea unui hiperinsulinism compensator, ca răspuns adaptativ, de contracarare a rezistenței crescute la insulină, în încercarea de a menține normoglicemia. Pentru ca diabetul să apară este obligatorie disfuncția beta-celulară. Odată cu evoluția bolii, masa beta-celulară scade progresiv, iar disfuncția secretorie se accentuează ceea ce face ca hiperglicemia să fie mai dificil de tratat. Dată fiind marea heterogenitate a bolii, prin analiza a largi baze de date, pe baza parametrilor clinici, s-au conturat cinci subtipuri: diabet autoimun sever, diabet insulino-deficient sever, diabet insulino-rezistent sever, diabet ușor - asociat cu obezitatea, diabet ușor - asociat cu înaintarea în vârstă.[8]

9.3.3. Componenta genetică în patogeneza diabetului

Spre deosebire de diabetul monogenic unde este identificat un defect genetic clar (mutații bine definite ce afectează mai mult de 10 gene), diabetul de tip 1 și cel de tip 2 reprezintă boli *poligenice*, fiind implicate multiple gene predispozante ce interacționează între ele sau cu factorii de mediu.[9] La riscul global de boală contribuie numeroase variante genetice comune, în general cu efect individual redus.

Pentru a reuși să se identifice genele implicate în apariția diabetului zaharat de tip 1, s-au făcut eforturi coroborate ale mai multor consorții internaționale (Type 1 Diabetes Genetics Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium, etc.). Astfel, s-au realizat mari baze de date și s-au identificat mai mult de 50 de gene implicate în riscul de apariție a bolii.[3,10] Cea mai mare parte dintre acestea au rol în reglarea răspunsurilor imune, ca de exemplu modularea și reglarea toleranței imune, modul de răspuns la infecțiile virale, sau la stimuli de mediu.[11] Au fost descrise influențe genetice chiar și în ceea ce privește factorul declanșator și modul de progresie a bolii.[2] Peste jumătate dintre genele identificate sunt genele regiunii HLA (“Human Leucocyte Antigen”) care sunt situate pe brațul scurt al cromozomului 6 (6p21) și care conferă 50–60% din riscul genetic prin influențarea legării proteinelor HLA de peptidele antigenice și prin influența prezentării antigenelor către limfocitele T.[2] Este vorba despre variante genice care se asociază fie cu susceptibilitatea pentru a dezvolta diabetul de tip 1, fie cu protecția împotriva bolii.[11,12] Prin identificarea și cunoașterea variantelor genice se pot selecta pacienții cu risc crescut de evoluție spre complicații, se poate prezice ritmul de scădere a nivelului peptidului C și chiar se poate anticipa răspunsul la diverse terapii.[2]

Actual, este recunoscut faptul că principalele gene ce contribuie la riscul de apariție a diabetului zaharat de tip 1 sunt, în ordinea importanței, alele ale HLA clasa II tip DR și DQ; polimorfisme ale unei

zone variabile (VNTR - Variable Number of Tandem Repeats) situate înaintea promotorului genei insuline pe cromozomul 11p11; un polimorfism al genei *LYP-PTPN22* (Protein Tyrosine Phosphatase) de pe cromozomul 1p13.[2,3,10] Astfel, la populația caucaziană, mai mult de 95% din cazurile cu diabet tip 1 prezintă alelele DR3 și/sau DR4, respectiv DQ2 sau DQ8. Cel mai mare risc îl au persoanele heterozigote DR3/DR4, respectiv DQ2/DQ8. Acest genotip apare la 35-50% dintre persoanele cu diabet, prin comparație cu doar 2,5-6% dintre persoanele din populația generală. S-au descris însă și variante HLA protectoare, de exemplu HLA DR2, DQ6, DQ7 și DQ9, iar variantele protectoare par să aibă acțiune dominantă față de cele predispozante. În ceea ce privește polimorfismele INS-VNTR, alele de clasa I cresc riscul de apariție a diabetului zaharat de tip 1, iar cele de clasa III au efect protector. Și de această dată, variantele protectoare au efect dominant. Mutațiile diabetogene ale *LYP-PTPN22* duc la scăderea fenomenului de "down-reglare" exercitate asupra semnalizării prin receptorii limfocitelor T.

Pe lângă aceste gene au mai fost identificate și alte gene ce contribuie, într-o măsură mai mică, la riscul de apariție a diabetului zaharat de tip 1, ca de exemplu: gena *CTLA-4* (cytotoxic T lymphocyte associated-4) de pe cromozomul 2q33, *IL2RA/CD25* de pe cromozomul 10p15 şi *IFIH1* (Interferon Induced with Helicase C domain 1) de pe cromozomul 2q24.3.[3,10]

Pentru diabetul zaharat tip 2, agregarea familială a cazurilor este bine cunoscută, riscul de dezvoltare a bolii este de 40% dacă un părinte a avut boala și de 70% dacă ambii părinți au avut boala. [13] Deși aceste date susțin importanța componentei genetice, studiile specifice întâmpină mai multe dificultăți din cauza marii eterogenități a bolii, a multitudinii de factori de mediu implicați și a marii frecvențe în multe populații. Prin studiul fenomenelor de linkage au fost identificate: gena *CAPN10* pe cromozomul 10 (codifică calpain 10) ca fiind asociată cu susceptibilitate pentru diabet de tip 2, dar neconfirmată de mai multe studii și variante ale *TCF7L2,* ce au fost confirmate în mai multe populații.[9] Studiile de tip genă candidată au identificat *PPARG* (ce codifică receptorul nuclear PPARγ) și *KCNJ11* (ce codifică patru subunități ale canalului de K - ATP dependent) ca fiind asociate cu risc crescut pentru diabetul zaharat de tip 2.[9,14] Studiile de asociere la nivelul întregului genom (Genome Wide Association Studies) au identificat peste 150 de variante genetice asociate cu diabetul zaharat de tip 2, precum și numeroși loci asociați cu parametri legați de glucoză sau insulină și este de așteptat ca noi loci să fie identificați în viitor. [9,14] Date mai recente provin din studiile de asociere a variantelor rare la nivelul întregului genom (Genome-Wide Rare Variants Association Studies) care încearcă să găsească variante mai rare, dar care influențează caracteristici complexe și cresc mai mult riscul de apariție a bolii.[14] Studiile de asociere la nivelul întregului genom au făcut posibilă dezvoltarea unor scoruri de risc poligenic în speranța de a prezice mai bine riscul unui individ de a dezvolta boala cu scopul de a permite identificarea indivizilor la risc înalt care să beneficieze de o intervenție de prevenție a bolii.

9.3.4. Componenta legată de mediu în patogeneza diabetului

Chiar dacă mecanismele genetice ce stau la baza celor două tipuri de diabet sunt substanțial diferite, în ultimele decenii asistăm la creșterea marcată a cazurilor de boală, creștere ce este imposibil de explicat doar pe baza modificării fondului genetic. Acest aspect reprezintă un argument important pentru intervenția factorilor de mediu. Putem identifica factori de mediu comuni pentru apariția celor două tipuri de diabet, precum factori ce țin de dietă, modificări ale microbiomului, disruptori endocrini sau alți poluanți și factori specifici.

Pentru diabetul zaharat de tip 1 alte argumente ce pledează pentru importanța factorilor de mediu sunt reprezentate de concordanța de doar 50% între gemenii monozigoți sau diferența mare între vârsta la care gemenii identici dezvoltă boala.[3] Deși nu se cunoaște clar modul prin care factorii de mediu influențează apariția diabetului zaharat de tip 1, tot mai multe dovezi susțin interacțiunea dintre aceștia și factorii genetici, interacțiune ce duce la declanșarea procesului autoimun. Pentru explicarea

modului prin care factorii de mediu conduc la declanșarea răspunsului autoimun, s-au emis două ipoteze. Prima ipoteză (*„molecular mimicry”*) susține faptul că prin existența unei asemănări structurale dintre antigenele din mediu (virusuri, componente proteice din alimentație) și anumite antigene β celulare, răspunsul imun declanșat de către antigenele din mediu este în mod anomal direcționat ulterior către proteinele proprii beta celulare. A două ipoteză este denumită a acceleratorului (*„accelerator/overload hypotheses”*) și susține faptul că există un factor ce provoacă o creștere a solicitării celulelor β pancreatice (de exemplu obezitatea la copii), iar solicitarea crescută va conduce la distrugerea accelerată a celulelor producătoare de insulină.[15] Cei mai importanți factori de mediu incriminați în apariția diabetului zaharat de tip 1 sunt infecțiile virale, factorii ce țin de alimentație și factorii antropometrici și psihosociali. Infecția *in utero*, cu virusul rubeolic crește riscul de apariție a diabetului zaharat de tip 1 la cei cu *Sindromului Rubeolei Congenitale*. Infecția cu virusuri *Coxsackie de grup B* este asociată cu apariția diabetului zaharat de tip 1. Explicația acestei asocieri rezidă în asemănările structurale dintre unele proteine ale capsidei virale și decarboxilaza acidului glutamic, asemănări ce duc la redirecționarea anormală a atacului imun inițial îndreptat inițial către virus, către celulele β.[15] Observații recente au raportat creșterea numărului de cazuri de diabet zaharat de tip 1 în contextul infecției cu *SARS-CoV-2*, dar cauzalitatea clară nu poate fi afirmată în acest moment.[16] Dintre factorii alimentari asociați cu apariția diabetului zaharat de tip 1 menționăm: folosirea prea devreme a laptelui de vacă la sugar, diversificarea grăbită, precoce cu introducerea cerealelor și în special a glutenului la sugar, precum și un aport deficitar de vitamina D. Alți factori ce pot crește riscul de apariție a diabetului zaharat de tip 1 sunt greutatea mare la naștere, câștig ponderal accelerat în copilărie, prezența diabetului gestațional la mamă.

Creșterea rapidă a cazurilor de diabet zaharat de tip 2 din ultimele decenii nu poate fi explicată doar pe seama factorilor genetici. Așadar, în creșterea prevalenței diabetului zaharat de tip 2 sunt implicați factori de mediu nemodificabili (îmbătrânirea populației) sau modificabili (stil de viață, exces ponderal/obezitate). Obezitatea este un factor major de risc pentru apariția diabetului zaharat de tip 2, iar în instalarea acesteia sunt implicați, de asemenea, o multitudine de factori genetici și de mediu. Teoria actuală a toleranței individuale la încărcarea cu grăsimi susține că, în condițiile unui aport caloric ce depășește constant nevoile, pentru o perioadă lungă de timp, capacitatea de stocare a adipocitelor din țesutul adipos subcutanat (ce are mare variabilitate interindividuală) este depășită, iar excesul va fi stocat ectopic, fapt ce declanșează cercul vicios al inflamației - insulinorezistenței - disfuncției beta celulare.[7] Beulens și colaboratorii au lansat recent un model al expozomului, referindu-se la totalitatea factorilor de mediu ce conduc la apariția unei boli, la care este expus un individ de-a lungul vieții.[18] Acest concept structurează factorii de mediu implicați în apariția obezității și diabetului și facilitează direcțiile de intervenție profilactică. Expunerea are trei componente: cea externă generală, cea externă specifică, individuală și cea internă. Expunerea generală implică spațiul fizic în care individul trăiește și lucrează (climatul, urbanizarea, supraaglomerarea, zonele defavorizate din punct de vedere socio-economic, traficul, disponibilitatea spațiilor verzi, a locurilor în care se pot practica activități fizice), contextul social (grupuri sociale, poziție socio-economică, interacțiuni sociale), expunerea la compuși fizici sau chimici (poluanți, contaminare) și mediul legat de alimentație (disponibilitate, accesibilitate, mediu obezogenic de promovare a alimentelor nesănătoase).[18] Expozomul specific se referă la obiceiurile și alegerile individuale de stil de viață (activitate fizică, fumat, consum de alcool, calitatea somnului, statut financiar). [18] Toate acestea se reflectă procesele biologice (microbiom, metabolom) ce sunt afectate de expunerea la mediu, sau care, dimpotrivă pot face față modificărilor de mediu. [18] Mai multe studii au arătat că au demonstrat reducerea riscului de apariție a diabetului zaharat de tip 2 la persoanele cu risc înalt prin modificarea stilului de viață. [19]

Bibliografie:

1. World Health Organization. Classification of diabetes mellitus 2019. Geneva: WHO; 2019. p. 1. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. https://www.who.int/publications/i/item/classification-of-diabetes-mellitus.
2. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*. 2017;66(2):241–255. doi:10.2337/db16-0806
3. Kelly MA, Rees SD, Barnett AH, Bain SC. Molecular genetics of type 1 diabetes. In: De Fronzo R, Ferrannini E, Alberti KGMM, Zimmett P (Eds), International Textbook of Diabetes Mellitus 4th Edition, Wiley-Blackwell, Chichester, UK, 2015. p. 454-468.
4. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;383(9911):69–82. doi:10.1016/S0140-6736(13)60591-7
5. Atkinson MA. The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(11):a007641. doi:10.1101/cshperspect.a007641
6. Johnson AMF, Olefsky JM. The origins and drivers of insulin resistance. *Cell*. 2013;152(4):673–684. doi:10.1016/j.cell.2013.01.041
7. Taylor R. Aetiology of type 2 diabetes: an experimental medicine odyssey. *Diabetologia*. 2025;68(7):1375–1389. doi:10.1007/s00125-025-06428-0
8. Ahlqvist E, Prasad RB, Groop L. Subtypes of type 2 diabetes determined from clinical parameters. *Diabetes*. 2020;69(10):2086–2093. doi:10.2337/dbi20-0001
9. Prasad RB, Groop L. Genetics of type 2 diabetes—pitfalls and possibilities. *Genes (Basel)*. 2015;6(1):87–123. doi:10.3390/genes6010087
10. Todd JA, Walker NM, Cooper JD, Smyth DJ, Downes K, Plagnol V, et al. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nat Genet*. 2007;39(7):857–864. doi:10.1038/ng2068
11. Cucca F, Guja C. Genetic factors in the etiology of autoimmune diabetes. In: Cheţa D (Ed). Genetics of Diabetes, The truth unveiled. Bucureşti/Basel, Editura Academiei Române/Karger AG; 2010. p. 31-130.
12. Nerup J, Platz P, Anderson OO et al. HLA antigens and diabetes mellitus. *Lancet.* 1974; 2:864-866.
13. Köbberling J, Tillil H. Empirical risk figures for first-degree relatives of non-insulin dependent diabetics. In: Köbberling J, Tattersall R, editors. *The Genetics of Diabetes Mellitus*. London: Academic Press; 1982. p. 201–209.
14. Laakso M, Fernandes Silva L. Genetics of type 2 diabetes: past, present, and future. *Nutrients*. 2022;14(15):3201. doi:10.3390/nu14153201
15. Eringsmark Regnéll S, Lernmark Å. The environment and the origins of islet autoimmunity and type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2013;30(2):155–160. doi:10.1111/dme.12031
16. Wang Y, Guo H, Wang G, Zhai J, Du B. COVID-19 as a trigger for type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(6):e452–e456. doi:10.1210/clinem/dgad165
17. Dal Canto E, Ceriello A, Ryden L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: an overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(2 Suppl):25–32. doi:10.1177/2047487319878371
18. Beulens JWJ, Pinho MGM, Abreu TC, Dias CM, Jørgensen T, Klompmaker JO, et al. Environmental risk factors of type 2 diabetes—an exposome approach. *Diabetologia*. 2022;65(2):263–274. doi:10.1007/s00125-021-05618-w

19. Uusitupa M, Khan TA, Viguiliouk E, Kahleova H, Rivellese AA, Hermansen K, et al. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle changes: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2019;11(11):2611. doi:10.3390/nu11112611

Capitolul 9.4. Prevenția diabetului zaharat

Emilia Rusu, Andrada Doina Mihai, Gabriela Radulian

Numeroase organizații internaționale, precum Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului (EASD), Federația Internațională de Diabet (IDF), Consorțiul privind Factorii de Risc pentru Bolile Netransmisibile și inițiativa Global Burden of Disease (GBD), au atras atenția asupra creșterii alarmante a prevalenței diabetului zaharat la nivel global. Această tendință are implicații majore nu doar asupra stării de sănătate a populației, ci și asupra sustenabilității sistemelor de sănătate, din perspectiva costurilor directe și indirecte generate. Prevenirea diabetului și a complicațiilor acestuia la persoanele cu prediabet poate reduce morbiditatea și mortalitatea generală și prin boli cardiovasculare, precum și cheltuielile medicale asociate acestei afecțiuni. Prevenția diabetului zaharat ar trebui să abordeze în mod integrat factorii genetici, epigenetici și de mediu, având în vedere relația strânsă și complexă dintre aceștia.

9.4.1. Definiția prevenției în contextul diabetului zaharat

Prevenția diabetului zaharat se referă la ansamblul de măsuri, intervenții și politici care au ca scop: evitarea apariției bolii (prevenție primară), întârzierea progresiei acesteia (prevenție secundară), reducerea complicațiilor (prevenție terțiară) și evitarea supra-diagnosticării și supra-tratamentului (prevenție cuaternară).

Prevenția diabetului zaharat trebuie organizată în patru dimensiuni fundamentale, care reflectă componentele esențiale ale unei abordări centrate pe pacient și bazate pe dovezi științifice:[1]

1. **Eligibilitate** – identificarea persoanelor cu risc, fie prin scoruri de risc, fie prin biomarkeri metabolici (ex. HbA1c, glicemie à jeun, test de toleranță orală la glucoză, **autoanticorpi specifici**).[2,3]
2. **Durata și intensitatea intervenției** – adaptarea intervenției în funcție de riscul și profilul metabolic, caracteristicile pacientului, pornind de la măsuri simple precum consilierea periodică sau recomandările generale privind stilul de viață până la programe structurate de intensitate ridicată cum este modelul din proiectul Diabetes Prevention Program.[4,5] Strategiile de schimbare comportamentală reprezintă o componentă cheie a intervenției asupra stilului de viață. Determinanții sociali ai sănătății (SDOH) – precum lipsa sprijinului social, accesul la serviciile medicale, educația, nesiguranța alimentară, instabilitatea locativă sau lipsa facilităților pentru activitate fizică – pot influența semnificativ eficiența intervențiilor.[1] În practică, identificarea intensității și duratei optime este esențială, având în vedere provocările de aderență la programele mai lungi și resursele necesare pentru implementare în condiții reale.[1]
3. **Modalitatea de livrare a conținutului** – livrarea intervenției fie în format personalizat, fie în grup, adaptată comportamental, cultural și contextual.
4. **Infrastructură** – utilizarea platformelor digitale, instrumentelor de suport decizional, livrarea de mesaje motivaționale, monitorizarea continuă a glicemiei (CGM) și integrarea cu rețelele de îngrijire.[6-8]

9.4.2. Prevenția primordială

Prevenția primordială ***a diabetului zaharat*** (DZ) se referă la implementarea unor strategii în stadiul de toleranță normală la glucoză, având ca scop prevenirea apariției factorilor de risc.

Măsurile preventive se concentrează pe menținerea unei greutăți corporale optime printr-o alimentație echilibrată și activitate fizică regulată - minimum 150 minute de efort fizic de intensitate moderată pe săptămână. Adoptarea unui pattern alimentar sănătos bazat pe dieta mediteraneeană, dieta

DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) sau cu aport redus de carbohidrați, s-a dovedit eficientă în reducerea riscului afecțiunilor metabolice (obezitate, diabet zaharat). Ghidurile naționale și internaționale recomandă aport crescut de cereale integrale, legume, fructe, fibre, grăsimi vegetale nesaturate și proteine vegetale. Alimentele ultra-procesate, bogate în zahăr, grăsimi trans sau saturate, precum și consumul de carne roșie și băuturi zaharoase ar trebui limitate. În plus, evitarea fumatului, a consumului excesiv de alcool, a drogurilor recreaționale și corectarea tulburărilor de somn contribuie la optimizarea stilului de viață (OSV).

Intervențiile investigate pentru **prevenția primordială a diabetului zaharat tip 1 (DZ1)** includ suplimentarea cu vitamina D în sarcină și în primii ani de viață, asociată cu un risc scăzut de apariție a autoanticorpilor specifici.[9] Alăptarea exclusivă în primele 4–6 luni poate reduce expunerea precoce la antigeni alimentari și implicit riscul autoimunității.[10] Introducerea tardivă a laptelui de vacă a fost studiată în contextul trialului TRIGR.[11] Alte intervenții analizate includ reducerea expunerii la infecții virale în primul an de viață, în special enterovirusuri,[12] administrarea de probiotice în perioada neonatală, cu efecte potențial imuno-modulatoare,[13] limitarea utilizării antibioticelor în primul an de viață[14] și evitarea fumatului pasiv în timpul sarcinii și copilăriei, asociat cu un risc crescut de DZ1 în cohortele observaționale.[15]

Prevenția primordială a diabetului zaharat tip 2 (DZ2) urmărește evitarea apariției factorilor de risc comportamentali și metabolici încă din primele etape ale vieții, prin intervenții asupra determinanților sociali și de mediu ai sănătății. Promovarea unui stil de viață activ și sănătos din copilărie, în familie și comunitate, prin dietă echilibrată și activitate fizică zilnică, s-a dovedit eficientă în reducerea riscului de obezitate și insulinorezistență, factori centrali în patogeneza DZ2.[16] Programele de educație nutrițională derulate la nivel școlar, etichetarea clară a produselor, taxarea băuturilor îndulcite, limitarea accesului la alimente bogate în zahăr pot contribui la prevenirea formării unor obiceiuri alimentare nesănătoase.[17] De asemenea, asigurarea unui somn adecvat, reducerea expunerii la stres și poluanți în perioada copilăriei sunt asociate cu un risc metabolic redus în viața adultă.[18] Intervențiile de sănătate publică orientate spre prevenția primordială sunt tot mai importante având în vedere creșterea incidenței DZ2 în rândul copiilor și adolescenților.[19]

Prevenția primordială a diabetului gestațional (DG) vizează reducerea expunerii timpurii la factori de risc metabolic și comportamental, chiar înainte de concepție, prin promovarea sănătății generale a femeii aflate la vârsta fertilă. O greutate corporală optimă în perioada preconcepțională, asociată cu o alimentație echilibrată și exerciții fizice regulate, poate reduce semnificativ riscul de apariție a DG la sarcinile viitoare.[20] Prevenirea excesului ponderal și a sindromului metabolic la femeile tinere reprezintă un pilon esențial al prevenției primordiale.[21] Mediul nutrițional și hormonal din perioada intrauterină și primii ani de viață influențează pe termen lung riscul de boli cronice, inclusiv diabet zaharat, prin mecanisme de programare epigenetică.[22] Intervențiile populaționale care susțin stilul de viață sănătos, terapia comportamentală și accesul la îngrijire medicală de calitate înainte de sarcină au un rol major în prevenirea DG și a complicațiilor sale pe termen lung.[23]

9.4.3. Prevenția primară

Prevenția primară se referă la intervențiile aplicate în stadiile preclinice ale bolii (glicemie à jeun modificată (IFG) și/sau toleranță alterată la glucoză (IGT)), înainte de apariția diabetului zaharat.

Strategiile de prevenție primară sunt adaptate în funcție de tipul de diabet, având în vedere mecanismele fiziopatologice distincte și factorii de risc asociați și includ: screening pentru identificarea populației cu risc crescut, intervenția asupra factorilor modificabili, educație pentru sănătate și integrarea serviciilor de prevenție în sistemele de sănătate pentru a asigura continuitatea, accesibilitatea și echitatea îngrijirii.[24]

Pentru prevenția primară a DZ1, sunt recomandate programe de screening în populația generală utilizând testarea autoanticorpilor specifici (anticorpi anti-GAD65 (decarboxilaza acidului glutamic), anti-insulină, anti-tirosinfosfatază IA-2, anti-transportori ZnT8) cu sau fără testarea genetică**;** această strategie permite identificarea copiilor, tinerilor și adulților aflați în stadii preclinice ale DZ1 sau cu risc crescut.**[25]** În ghidul Societății Americane de Diabet, screeningul pentru DZ1 se recomandă în prezența istoricului familial de DZ1 sau la cei cu risc genetic crescut (haplotipul HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8, scoruri genetice), în prezența bolilor autoimune (tiroidită Hashimoto, boala Graves, boală celiacă, boală Addison, vitiligo, anemie pernicioasă, hepatită autoimună) sau la pacienții tratați cu inhibitori ai punctelor de control (checkpoint inhibitors).[3]

În prevenția primară a DZ1, mai multe intervenții timpurii au fost investigate (Tabel 9.4.1.), însă rezultatele au fost neconcludente. Introducerea întârziată a glutenului (studiul BABYDIET) și înlocuirea laptelui de vacă cu formule hidrolizate (TRIGR) nu au reușit să prevină seroconversia autoimună sau debutul clinic al bolii.[26,27] Administrarea precoce de probiotice s-a asociat cu unele beneficii în subgrupuri cu risc genetic crescut, însă datele sunt insuficiente.[28] Vitamina D și acizii grași omega-3 au fost asociate cu risc scăzut în studii observaționale, aceste rezultate nu au fost confirmate de studiile intervenționale.[29,30] Nu în ultimul rând, vaccinarea nu doar că nu crește riscul de DZ1, dar poate exercita un efect protector indirect, prevenind infecțiile virale incriminate în declanșarea procesului autoimun.[31,32]

În ansamblu, prevenția primară a DZ1 rămâne o arie de cercetare activă. Deși mai multe intervenții au fost propuse și evaluate, în prezent nu există recomandări solide pentru implementarea lor în practica medicală de rutină.

Tabel 9.4.1. Strategii de prevenție în diabetul zaharat tip 1

Prevenția primară DZ 1 (Pre-Stadiul 1)	**Prevenția secundară DZ 1 (Stadiul 1-2)**	**Prevenția terțiară DZ 1 (Stadiul 3)**
Alăptarea	Teplizumab (anticorp monoclonal umanizat anti-CD3)*	ATG+GSF-C pegylat
Excluderea laptelui de vacă	Insulină (oral, intranazal sau parenteral)	Teplizumab (anticorp monoclonal umanizat anti-CD3)
Dieta fără gluten	GAD65	Otelixizumab (anticorp monoclonal anti-CD3)
Vitamina D	Abatacep (Ig anti-CTLA-4)	Rituximab (anticorp monoclonal anti-CD20)
Acizi grași omega-3	Rituximab (anticorp monoclonal anti-CD20)	Golimumab (anticorp monoclonal uman specific pentru citokina proinflamatorie factorul de necroză tumorală alfa (TNF-α))
Probiotice	Vitamina D	Insulină (oral, intranazal sau parenteral)
Vaccinarea anti-Rotavirus	Acizi grași omega-3	Abatacep (Ig anti-CTLA-4)
Insulină bovină	Nicotinamida	Imatinib (inhibitor de tirozin kinază)
Insulina orală		Liraglutide+anti-IL-21
		Abrocitinib (inhibitor de Janus kinază)
		Ritlecitinib (inhibitor de Janus kinază)
		IL-2 (aldesleukin)
		Verapamil
		Alefacept (blochează co-stimularea limfocitelor T mediată de CD2)
		Terapie genică

Abrevieri: ATG - globuline anti-timocite; CD, cluster de diferențiere; CTLA-4, antigenul 4 asociat limfocitelor T citotoxice umane; GSF-C - factori stimulatori ai coloniilor granulocitare; GAD, decarboxilaza acidului glutamic; Ig, imunoglobuline; IL, interleukina.

Prevenția primară a DZ2 este o prioritate majoră în sănătatea publică, având în vedere prevalența în creștere și impactul bolii asupra morbidității și mortalității[33] și are la bază intervenții asupra stilului de viață, validate de multiple studii internaționale, anumite medicamente aprobate pentru tratamentul DZ2 și al obezității și chirurgia metabolică. Acestea sunt descrise extensiv în Capitolul 12. Diabet zaharat tip 2 și Capitolul 15. Prediabetul.

La nivelul Uniunii Europene există mai multe inițiative care urmăresc combaterea bolilor netransmisibile, inclusiv a diabetului, printre care Inițiativa UE „Healthier Together" privind bolile cronice netransmisibile și programul EU4Health. Aceste inițiative contribuie la finanțarea cercetării și dezvoltarea de proiecte orientate pe prevenția acestor afecțiuni.[34]

Programul digital Health Integrator, dezvoltat în Regiunea Stockholm în colaborare cu Karolinska Institutet face parte din proiectul european Health Movement. Programul oferă servicii digitale pentru cei cu risc crescut de boli cronice și un model de prevenție primară bazat pe coaching digital, recomandări nutriționale personalizate și monitorizarea activității fizice. După 24 de luni, 54% dintre participanți nu mai îndeplineau criteriile pentru prediabet, iar riscul de dezvoltare a DZ2 a scăzut cu 67%. Îmbunătățirea HbA1c a fost raportată la 70% dintre participanți, iar 85% au raportat o ameliorare a calității vieții și a sănătății mintale. Acest proiect a avut un impact clinic și economic semnificativ, susținând integrarea unui model digital, personalizat în politicile de sănătate publică.[35]

Prevenția DZ2 reprezintă o prioritate în politicile de sănătate publică la nivel european, inclusiv și în România. O analiză sistematică recentă a evaluat diferite programe de prevenție primară a DZ2, desfășurate la nivelul statelor membre ale Uniunii Europene (UE-28), între anii 2003 și 2021.[36] Programele care au integrat dieta, activitatea fizică, terapia comportamentală și consilierea personalizată au fost asociate cu reducerea incidenței DZ2 în rândul populației cu risc ridicat din UE-28.[36]

România s-a alăturat inițiativelor UE în cadrul programului *Blueprint for Action on Diabetes*, un program ce promovează prevenția, depistarea precoce și reducerea disparităților regionale la servicii medicale și promovarea echității în accesul la îngrijire.[37]

Prevenția primară a DG este o prioritate în sarcină și are la bază OSV printr-o dietă sănătoasă și echilibrată, terapie comportamentală și efort fizic moderat regulat.

Screening-ul DG se recomandă între săptămânile 24–28 ale sarcinii, utilizând testul de toleranță orală la glucoză cu 75 g sau 100 g, în funcție de criteriile de diagnostic utilizate (IADPSG sau Carpenter-Coustan). În plus, ghidul Asociației Americane de Diabet din 2025 recomandă ca femeile ce asociază factori de risc să fie evaluate pentru tulburări de glicoreglare înainte de 15 săptămâni.[38]

Au fost evaluate diferite strategii de prevenție: dieta mediteraneeană, dieta DASH, dieta AHEI (Alternate Healthy Eating Index diet), activitatea fizică, sau efectul combinat al acestora. Majoritatea studiilor randomizate controlate (RCT) aduc dovezi în favoarea acestor strategii de prevenție.[39,40] Administrarea de metformin în sarcină, la femeile cu risc crescut (sindromul ovarelor polichistice, obezitate, insulinorezistență preexistentă sarcinii) a redus semnificativ riscul apariției DG (RR=0,59, IC 0,43-0,8).[41]

9.4.4. Prevenția secundară

Prevenția secundară în diabetul zaharat presupune intervenții care sunt realizate după confirmarea diagnosticului ***pentru a preveni sau amâna apariția complicațiilor cronice micro- și macrovasculare.*** Aceasta diferă în funcție de tipul de diabet (tip 1, tip 2 sau gestațional) și include atât măsuri de ***screening al complicațiilor***, cât și ***intervenții active*** pentru limitarea deteriorării metabolice.

Prevenția secundară în DZ1 are ca obiectiv principal întârzierea progresiei de la stadiile preclinice (cu autoanticorpi pozitivi) la boala clinic manifestă. Aceasta implică identificarea precoce a

indivizilor în stadiul 1 (doi sau mai mulți autoanticorpi specifici cu normoglicemie) sau 2 (doi sau mai mulți autoanticorpi specifici și disglicemie), prin screeningul autoanticorpilor anti-insulari, urmat de monitorizare metabolică și intervenții imuno-modulatoare.

Teplizumab, un anticorp monoclonal umanizat anti-CD3, este primul agent aprobat în Statele Unite ale Americii de către **Food and Drug Administration (FDA)** pentru întârzierea debutului clinic al DZ1 la pacienții cu risc crescut, prezervând funcția celulelor β cu o mediană de aproximativ 2 ani.[42] Teplizumab îmbunătățește și stabilizează funcția celulelor β pe termen lung, cu o întârziere medie a debutului clinic al DZ1 cu 32,5 luni.[43] Este indicat în cazul adulților și copiilor cu vârsta de peste 8 ani aflați în stadiul 2 al DZ1.

Alte intervenții imunologice aflate în studiu includ co-stimularea limfocitelor T cu abatacept (proteină de fuziune solubilă care leagă domeniul extracelular al antigenului 4 asociat limfocitelor T citotoxice umane (CTLA-4) de porțiunea Fc modificată a imunoglobulinei G umane), rituximab (anticorp monoclonal anti-CD20, ce inhibă funcția celulelor β), modularea citokinelor proinflamatorii (TNF-**α**, IL-1β, IL-6R sau kinazele tirozinice) și terapiile antigen-specifice, cum ar fi cele cu peptide insulinice sau GAD65, însă rezultatele au fost heterogene și necesită validare suplimentară în studii de fază avansată (Tabel 9.4.1.).[44,45,46,47]

Prevenția secundară în DZ2

În ultimii ani, conceptul de remisiune a diabetului zaharat de tip 2, alături de posibilitatea reversiei disfuncțiilor metabolice asociate, a suscitat un interes crescând atât în rândul cercetătorilor, cât și al clinicienilor. Remisia diabetului este definită ca atingerea și menținerea unei HbA1c <6,5% (48 mmol/mol) cel puțin 3 luni în absența medicației antidiabetice.[48] Remisia DZ2 poate fi obținută prin OSV, terapie farmacologică, chirurgie metabolică sau o combinație a acestor strategii. Factorii predictivi ai remisiei DZ 2 includ: vârsta tânără, durata scurtă de evoluție a bolii (sub 5 ani), nivelul crescut al peptidului C, nivelul redus al HbA1c la debut, absența tratamentului cu insulină și scădere ponderală semnificativă.[i]

Primele studii care au documentat remisia DZ2 au utilizat insulina administrată prin **perfuzie subcutanată continuă (CSII)** timp de 2–3 săptămâni la pacienți cu DZ2 recent diagnosticat.[50,51] Rata de remisie a diabetului a fost de 47,6% la 1 an și a scăzut la 30,7% la 2 ani.[52] Ulterior, au fost testate scheme combinate cu insulină și metformin, sitagliptin, dapagliflozin,[53,54] glargine/lixisenatide.[55]

Studii clinice randomizate precum **DIADEM-I** (*Diabetes Intervention Accentuating Diet and Enhancing Metabolism*)[56], **DiRECT (***Diabetes Remission Clinical Trial***)**[57] și **Look AHEAD (*Action for Health in Diabetes*)**[58] au demonstrat că intervențiile comportamentale și OSV pot induce remisia DZ2. Rata remisiei a variat între studii, fiind de **61% în DIADEM-I**, **49% în DiRECT** și **11,5% în Look AHEAD**, diferențele reflectând intensitatea intervenției și profilul participanților.

În cadrul studiului **DiRECT**, **40% dintre participanți** se aflau în continuare în remisie la doi ani după începerea programului. Cu toate acestea, menținerea remisiei pe termen lung rămâne o provocare. La cinci ani, doar **10% dintre participanți** mai îndeplineau criteriile de remisie. Gradul **scăderii ponderale** inițiale a avut cel mai mare impact privind remisia. Astfel, o pierdere în greutate de **10–15%** a fost asociată cu o rată de remisie de **57%**, în timp ce o reducere mai mare de **15%** a condus la remisie în **86%** din cazuri.[59] Chiar și o **scădere moderată**, între **5–10% din greutatea inițială**, a avut un impact favorabil, fiind corelată cu remisia în **34%** din cazuri.[59]

La pacienții cu DZ2 și exces ponderal sau obezitate, scăderea ponderală 3-7% din greutate îmbunătățește controlul glicemic, tensiunea arterială, profilul lipidic și poate reduce necesarul medicației specifice.[60,61] Pierderea în greutate de peste 10% din masa corporală este asociată cu importante beneficii metabolice prin ameliorarea controlului glicemic și creșterea ratei de remisie a DZ2. Totodată, se obțin beneficii privind comorbiditățile asociate, precum reducerea riscului

cardiovascular, regresia steatozei hepatice asociate disfuncției metabolice (MASLD), ameliorarea apneei de somn, scăderea markerilor inflamației, îmbunătățirea mobilității și a calității vieții.[62,63,64] Succesul remisiunii diabetului prin intervenții dietetice și modificarea stilului de viață este strâns corelat cu amploarea și rapiditatea pierderii în greutate, în special prin reducerea acumulării de grăsime ectopică la nivel hepatic și pancreatic, dar și cu reducerea nivelurilor citokinelor proinflamatorii precum TNF-**α** și IL-6.[65] Aceste date subliniază rolul esențial al inițierii precoce și intensive a terapiei medicale nutriționale în managementul DZ2, cu potențialul de a modifica traiectoria bolii încă din stadiile incipiente.[66]

Noile clase de medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat și al obezității ce includ agoniștii receptorilor peptidului-1 similar glucagonului (AR GLP-1), agoniști duali (GLP-1/polipeptid insulinotropic dependent de glucoză (GIP), agoniștii tripli (GLP-1/GIP/glucagon), terapiile combinate care acționează asupra receptorilor GLP-1 și amilină, au adus perspective promițătoare în obținerea unei scăderi ponderale semnificative și a remisiei DZ2.[67]

Tratamentul cu semaglutida administrată în doze de 1 mg și 2,4 mg a permis atingerea unei pierderi în greutate ≥10% la 28,7%, respectiv 45,6% dintre pacienți. O scădere în greutate de ≥15% a fost înregistrată la 13,7%, respectiv 25,8% dintre participanți.[68] În cazul tirzepatidei, procentele au fost chiar mai mari: o pierdere ≥10% a fost observată la 60,5% și 64,8% dintre pacienții tratați cu 10 mg, respectiv 15 mg, iar ≥15% la 39,7%, respectiv 48%. O meta-analiză ce a inclus 9 studii clinice randomizate, totalizând 10.121 participanți, a raportat că tirzepatida a fost asociată cu o probabilitate semnificativ mai mare de a atinge normoglicemia (OR=16,81; IC 95 %: 7,83–36,09; $p < 0,001$).[69]

Chirurgia metabolică s-a dovedit eficientă în inducerea remisiei DZ2, contribuind astfel la reducerea complicațiilor microvasculare și macrovasculare.[70] Rata remisiei este influențată de tipul intervenției chirurgicale, durata de evoluție a bolii, funcția reziduală a celulelor β, terapia specifică antihiperglicemiantă, vârsta pacienților și indicele de masa corporală.[71,72]

9.4.5. Cadrul legislativ și strategic al prevenției diabetului zaharat în România

În România, prevenția și depistarea precoce a diabetului zaharat sunt reglementate prin Legea nr. 249/2020, modificată și completată prin Ordonanța Guvernului nr. 39/2023.[73,74]

Planul Național de Prevenție a Diabetului Zaharat stabilește o serie de măsuri de prevenire și depistare precoce a acestei afecțiuni. Documentul definește obiectivele generale și specifice, identifică grupurile-țintă, propune măsuri pentru facilitarea accesului la screening și include indicatori de evaluare și rezultatele așteptate. Planul prevede dezvoltarea unui proiect interministerial, în colaborare cu Ministerul Sănătății și Ministerul Educației.[73,74]

Prezenta lege reglementează înființarea „Registrului Național de Diabet Zaharat și Prediabet", o bază de date unică la nivel național. Registrul va funcționa ca o platformă electronică, unde se vor înregistra date esențiale despre persoanele diagnosticate cu prediabet sau diabet zaharat.[73,74] Conectat la dosarul electronic al pacientului, registrul face parte dintr-o viziune mai amplă de digitalizare și eficientizare a sistemului de sănătate. Datele colectate vor avea un dublu rol: pe de o parte vor sprijini activitatea medicilor, oferind o imagine a evoluției în timp a complicațiilor micro- și macrovasculare, îmbunătățind calitatea îngrijirii; pe de altă parte, vor fi furnizate autorităților date concrete privind dinamica epidemiologică (prevalența, incidența, mortalitatea specifică, grupele de vârstă și sex afectate) în vederea implementării unor politici de sănătate publică specifice.

În același timp, *Strategia Națională de Sănătate 2023–2030* include prevenția bolilor netransmisibile, inclusiv a diabetului zaharat, în acord cu politicile și strategiile existente la nivel național și european.[75]

Bibliografie:

1. Glovaty I, Ritchie ND, Tuomilehto J, Mohan V, Ali MK, Gregg EW, Bergman M, Moin T. Two decades of diabetes prevention efforts: A call to innovate and revitalize our approach to lifestyle change. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023 Apr;198:110195. doi:10.1016/j.diabres.2022.110195.

2. Haller MJ, Bell KJ, Besser REJ, Casteels K, Couper JJ, Craig ME, Elding Larsson H, Jacobsen L, Lange K, Oron T, Sims EK, Speake C, Tosur M, Ulivi F, Ziegler AG, Wherrett DK, Marcovecchio ML. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Screening, Staging, and Strategies to Preserve Beta-Cell Function in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. Horm Res Paediatr. 2024;97(6):529-545. doi: 10.1159/000543035.

a. 3.American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(Suppl 1):S27–S49. doi:10.2337/dc25-S002.

3. Diabetes Prevention Program Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. Diabetes Care. 2002;25(12):2165–71.

b. doi:10.2337/diacare.25.12.2165

4. Schwarz PEH, Lindström J, Kissimova-Skarbek K, et al. The European perspective of type 2 diabetes prevention: diabetes in Europe—prevention using lifestyle, physical activity and nutritional intervention (DE-PLAN) project. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2008;116(03):167–72. doi:10.1055/s-2007-992115.

5. Alouki K, Delisle H, Bermudez-Tamayo C, Johri M. Lifestyle Interventions to Prevent Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Economic Evaluation Studies. J Diabetes Res 2016;2016:2159890. doi:10.1155/2016/2159890.

6. Rintamäki R, Rautio N, Peltonen M, Jokelainen J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Oksa H, Saaristo T, Puolijoki H, Saltevo J, Tuomilehto J, Uusitupa M, Moilanen L. Long-term outcomes of lifestyle intervention to prevent type 2 diabetes in people at high risk in primary health care. *Prim Care Diabetes*. 2021;15(3):444–450. doi:10.1016/j.pcd.2021.03.002.

7. Cannon MJ, Masalovich S, Ng BP, Soler RE, Jabrah R, Ely EK, Smith BD. Retention among participants in the National Diabetes Prevention Program lifestyle change program, 2012–2017. *Diabetes Care*. 2020 Sep;43(9):2042–2049. doi:10.2337/dc19-2366.

8. Marjamäki L, Niinistö S, Kenward MG, Uusitalo L, Uusitalo U, Ovaskainen ML, et al. Vitamin D and the risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Diabetes*. 2010;59(1):63–68. doi:10.2337/db09-0792.

9. Cardwell CR, Stene LC, Ludvigsson J, Rosenbauer J, Cinek O, Svensson J, et al. Breast-feeding and childhood-onset type 1 diabetes: a pooled analysis of individual participant data from 43 observational studies. *Diabetes Care*. 2012 Nov;35(11):2215–2225. doi:10.2337/dc12-0438.

10. TRIGR Study Group. Cow's milk–based formula and type 1 diabetes: the Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk (TRIGR). *N Engl J Med*. 2018;379(13):1177–1187. doi:10.1056/NEJMoa1800254.

11. Yeung WC, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ*. 2011;342:d35. doi:10.1136/bmj.d35

12. Uusitalo U, Liu X, Yang J, Aronsson CA, Hummel S, Butterworth M, et al. Association of early exposure of probiotics and islet autoimmunity in the TEDDY study. *JAMA Pediatr.* 2016 Jan;170(1):20–28.doi:10.1001/jamapediatrics.2015.2757.

13. Kemppainen KM, Vehik K, Lynch KF, Elding Larsson HE, Canepa RJ, Simell V, et al.; TEDDY Study Group. Early-life antibiotic use and risk of developing islet or celiac disease autoimmunity. *JAMA Pediatr.* 2017 Dec;171(12):1217–1225. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.2905

14. Magnus MC, Tapia G, Olsen SF, Granström C, Mårild K, Ueland PM, et al. Parental smoking and risk of childhood-onset type 1 diabetes. *Epidemiology*. 2018 Nov;29(6):848–856. doi:10.1097/EDE.0000000000000911.
15. Weintraub WS, Daniels SR, Burke LE, Franklin BA, Goff DC Jr, Hayman LL, et al. Value of primordial and primary prevention for cardiovascular disease: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Aug 23;124(8):967–990. doi:10.1161/CIR.0b013e3182285a81
16. Sahoo K, Sahoo B, Choudhury AK, Sofi NY, Kumar R, Bhadoria AS. Childhood obesity: causes and consequences. *J Family Med Prim Care*. 2015 Apr-Jun;4(2):187–192. doi:10.4103/2249-4863.154628.
17. Falkner B, Lurbe E. Primordial prevention of high blood pressure in childhood: an opportunity not to be missed. *Hypertension*. 2020 May;75(5):1142–1150. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14059.
18. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA*. 2014 May 7;311(17):1778–1786. doi:10.1001/jama.2014.3201
19. Tobias DK, Zhang C, van Dam RM, Bowers K, Hu FB. Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2011 Jan;34(1):223–229. doi:10.2337/dc10-1368.
20. Zhang C, Rawal S, Chong YS. Risk factors for gestational diabetes: is prevention possible? *Diabetologia*. 2016 Jul;59(7):1385–1390. doi:10.1007/s00125-016-3979-3.
21. Hochberg Z, Feil R, Constancia M, Fraga M, Junien C, Carel J-C, Boileau P, Le Bouc Y, Deal CL, Lillycrop K, Scharfmann R, Sheppard A, Skinner M, Szyf M, Waterland RA, Waxman DJ, Whitelaw E, Ong K, Albertsson-Wikland K. Child health, developmental plasticity, and epigenetic programming. *Endocr Rev*. 2011 Apr;32(2):159–224. doi:10.1210/er.2009-0039.
22. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2002 Oct;25(10):1862–1868. doi:10.2337/diacare.25.10.1862.
23. Golovaty I, Ritchie ND, Tuomilehto J, Mohan V, Ali MK, Gregg EW, Bergman M, Moin T. Two decades of diabetes prevention efforts: A call to innovate and revitalize our approach to lifestyle change. Diabetes Res Clin Pract. 2023 Apr;198:110195. doi: 10.1016/j.diabres.2022.110195.
24. Haller MJ, Bell KJ, Besser REJ, Casteels K, Couper JJ, Craig ME, Elding Larsson H, Jacobsen L, Lange K, Oron T, Sims EK, Speake C, Tosur M, Ulivi F, Ziegler AG, Wherrett DK, Marcovecchio ML. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Screening, Staging, and Strategies to Preserve Beta-Cell Function in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. Horm Res Paediatr. 2024;97(6):529-545. doi: 10.1159/000543035.
25. Hummel S, Pflüger M, Hummel M, Bonifacio E, Ziegler AG. Primary dietary intervention study to reduce the risk of islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes: the BABYDIET study. Diabetes Care. 2011 Jun;34(6):1301-5. doi: 10.2337/dc10-2456.
26. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, et al. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes–associated autoantibodies. JAMA. 2014;311(23):2347–2356.
c. doi: 10.1001/jama.290.13.1721.
27. Neiva LP, Lopez LC, Pasiani RO, Serra MJR, Rullo VEV. Use of probiotics and similar in pediatric patients with Type 1 Diabetes Mellitus: a systematic review. Rev Paul Pediatr. 2024 Feb 12;42:e2023097. doi: 10.1590/1984-0462/2024/42/2023097.
28. Marjamäki L, Niinistö S, Kenward MG, Uusitalo L, Uusitalo U, Ovaskainen M-L, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of advanced β-cell autoimmunity and type 1 diabetes in offspring. *Diabetologia*. 2010 Aug;53(8):1599–1607. doi:10.1007/s00125-010-1734-8

29. Norris JM, Yin X, Lamb MM, Barriga K, Seifert J, Hoffman M, Orton HD, Barón AE, Clare-Salzler M, Chase HP, Szabo NJ, Erlich H, Eisenbarth GS, Rewers M. Omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes. JAMA. 2007 Sep 26;298(12):1420-8. doi: 10.1001/jama.298.12.1420.
30. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2004 Apr 1;350(14):1398–1404. doi:10.1056/NEJMoa032665.
31. Morgan E, Halliday SR, Campbell GR, Cardwell CR, Patterson CC. Vaccinations and childhood type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. Diabetologia. 2016 Feb;59(2):237-43. doi: 10.1007/s00125-015-3800-8.
32. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2021.
33. Manios Y, Lambrinou CP, Mavrogianni C, Cardon G, Lindström J, Iotova V, Tankova T, Rurik I, Van Stappen V, Kivelä J, et al. Lifestyle changes observed among adults participating in a family- and community-based intervention for diabetes prevention in Europe: the 1st year results of the Feel4Diabetes-study. Nutrients. 2020;12(7):1949. doi:10.3390/nu12071949.
34. Health Integrator Project Team. Digital lifestyle interventions for diabetes prevention: results from the HealthMovement initiative. EIT Health – HealthMovement Report. 2024.
35. Andrade CAS, Lovas S, Mahrouseh N, Chamouni G, Shahin B, Mustafa EOA, Muhlis ANA, Njuguna DW, Israel FEA, Gammoh N, Chandrika N, Atuhaire NC, Ashkar I, Chatterjee A, Charles R, Alzuhaily H, Almusfy A, Díaz Benavides D, Alshakhshir FK, Varga O. Primary Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus in the European Union: A Systematic Review of Interventional Studies. Nutrients. 2025 Mar 17;17(6):1053. doi: 10.3390/nu17061053.
36. MEPs Mobilising for Diabetes (MMD) Interest Group. *Blueprint for Action on Diabetes in the European Union by 2030*. Brussels: MMP; 2021.
37. American Diabetes Association. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Suppl 1):S39–S50. doi:10.2337/dc25-S003.
38. Takele WW, Vesco KK, Josefson J, Redman LM, Hannah W, Bonham MP, Chen M, Chivers SC, Fawcett AJ, Grieger JA, Habibi N, Leung GKW, Liu K, Mekonnen EG, Pathirana M, Quinteros A, Taylor R, Ukke GG, Zhou SJ; ADA/EASD PMDI; Lim S. Effective interventions in preventing gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Commun Med (Lond). 2024 Apr 20;4(1):75. doi: 10.1038/s43856-024-00491-1.
39. Altemani, A.H., Alzaheb, R.A. The prevention of gestational diabetes mellitus (The role of lifestyle): a meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* **14**, 83 (2022). https://doi.org/10.1186/s13098-022-00854-5
40. Yu H, Sun J, Hu H. Prophylactic administration of metformin reduces gestational diabetes mellitus incidence in the high-risk populations: a meta-analysis : Metformin for gestational diabetes prevention. Ir J Med Sci. 2024 Feb;193(1):199-209. doi: 10.1007/s11845-023-03380-z.
41. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, Gitelman SE, Gottlieb PA, Krischer JP, Linsley PS, Marks JB, Moore W, Moran A, Rodriguez H, Russell WE, Schatz D, Skyler JS, Tsalikian E, Wherrett DK, Ziegler AG, Greenbaum CJ; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. An anti-CD3 antibody, Teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):603–613. doi:10.1056/NEJMoa1902226.
42. Sims EK, Bundy BN, Stier K, Serti E, Lim N, Long SA, Geyer SM, Moran A, Greenbaum CJ, Evans-Molina C, Herold KC; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. Sci Transl Med. 2021 Mar 3;13(583):eabc8980. doi: 10.1126/scitranslmed.abc8980.

43. **Citron-Zafrin K, Gandica R, Leibel N.** Latest updates in prevention and screening of type 1 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep.* 2025 Jul 3;13:15. doi:10.1007/s11892-024-01500-9.
44. Orban T, Bundy B, Becker DJ, DiMeglio LA, Gitelman SE, Goland R, Gottlieb PA, Greenbaum CJ, Marks JB, Monzavi R, Moran A, Raskin P, Rodriguez H, Russell WE, Schatz D, Wherrett DK, Wilson DM, Krischer JP, Skyler JS; Type 1 Diabetes TrialNet Abatacept Study Group. Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011 Jul 30;378(9789):412–419. doi:10.1016/S0140-6736(11)60886-6.
45. Skyler JS. Primary and secondary prevention of Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2013 Feb;30(2):161–169. doi:10.1111/dme.12100.
46. Orban T, Bundy B, Becker DJ, DiMeglio LA, Gitelman SE, Goland R, et al. Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2011;378(9789):412–419. doi:10.1016/S0140-6736(11)60886-6.
47. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, Gerstein HC, Nauck MA, Oh WK, Rothberg AE, le Roux CW, Rubino F, Schauer P, Taylor R, Twenefour D. Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2021 Aug 30;44(10):2438–44. doi: 10.2337/dci21-0034.
48. Corrao S, Falcone F, Mirarchi L, Amodeo S, Calvo L. Type 2 Diabetes Mellitus Remission, Dream or Reality? A Narrative Review of Current Evidence and Integrated Care Strategies. Diabetes Ther. 2025 Jun 13. doi: 10.1007/s13300-025-01761-4.
49. Chen A, Huang Z, Wan X, Deng W, Wu J, Li L, et al. Attitudes toward diabetes affect maintenance of drug-free remission in patients with newly diagnosed type 2 diabetes after short-term continuous subcutaneous insulin infusion treatment. *Diabetes Care* (2012) 35(3):474–81. doi: 10.2337/dc11-1638.
50. Li Y, Xu W, Liao Z, Yao B, Chen X, Huang Z, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care* (2004) 27(11):2597–602. doi: 10.2337/diacare.27.11.2597.
51. Wang H, Kuang J, Xu M, Gao Z, Li Q, Liu S, Zhang F, Yu Y, Liang Z, Zhao W, Yang G, Li L, Wang Y, Li G. Predictors of long-term glycemic remission after 2-week intensive insulin treatment in newly diagnosed type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jun;104(6):2153–2162. doi:10.1210/clinem/dgz059.
52. McInnes N, Hall S, Hramiak I, Sigal RJ, Goldenberg R, Gupta N, et al. Remission of type 2 diabetes following a short-term intensive intervention with insulin glargine, sitagliptin, and metformin: results of an open-label randomized parallel-design trial. *Diabetes Care*. 2022 Jan;45(1):178–185. doi:10.2337/dc21-0278.
53. McInnes N, Hall S, Sultan F, Aronson R, Hramiak I, Harris S, et al. Remission of type 2 diabetes following a short-term intervention with insulin glargine, metformin, and dapagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Aug;105(8):2532–2540. doi:10.1210/clinem/dgaa248.
54. McInnes N, Hall S, Sultan F, Aronson R, Hramiak I, Harris S, et al. Remission of type 2 diabetes following a short-term intervention with insulin glargine, metformin, and dapagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Aug;105(8):2532–2540. doi:10.1210/clinem/dgaa248.
55. Taheri S, Zaghloul H, Chagoury O, Elhadad S, Ahmed SH, El Khatib N, Abou Amona R, El Nahas K, Suleiman N, Alnaama A, Al-Hamaq A, Charlson M, Wells MT, Al-Abdulla S, Abou-Samra AB. Effect of intensive lifestyle intervention on bodyweight and glycaemia in early type 2 diabetes (DIADEM-I): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Jun;8(6):477–489. doi:10.1016/S2213-8587(20)30117-0.
56. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, Kelly T, Irvine K, Peters C, Zhyzhneuskaya S, Hollingsworth KG, Adamson AJ, Sniehotta FF, Mathers JC, McIlvenna Y,

Welsh P, McConnachie A, McIntosh A, Sattar N, Taylor R. 5-year follow-up of the randomised Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT) of continued support for weight loss maintenance in the UK: an extension study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024 Apr;12(4):233-246. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00385-6. Erratum in: Lancet Diabetes Endocrinol. 2024 Jun;12(6):e17. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00128-1.

57. Gregg EW, Chen H, Bancks MP, Maruthur N, Munshi M, Wing RR, et al. Impact of remission from type 2 diabetes on long-term health outcomes: findings from the Look AHEAD study. *Diabetologia*. 2024;67(3):459–469. doi:10.1007/s00125-023-06048-6.

58. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, Peters C, Zhyzhneuskaya S, Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, Rodrigues AM, Rehackova L, Adamson AJ, Sniehotta FF, Mathers JC, Ross HM, McIlvenna Y, Welsh P, Kean S, Ford I, McConnachie A, Messow CM, Sattar N, Taylor R. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 May;7(5):344-355. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30068-3.

59. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes: Standards of care in diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1;48(Suppl 1):S167–S180. doi:10.2337/dc25-S008.

60. Kahan S, Fujioka K. Obesity Pharmacotherapy in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Spectr. 2017 Nov;30(4):250-257. doi: 10.2337/ds17-0044.

61. Booth H, Khan O, Prevost T, Reddy M, Dregan A, Charlton J, Ashworth M, Rudisill C, Littlejohns P, Gulliford MC. Incidence of type 2 diabetes after bariatric surgery: population-based matched cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 Dec;2(12):963-8. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70214-1.

62. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, Peters C, Zhyzhneuskaya S, Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, Rodrigues AM, Rehackova L, Adamson AJ, Sniehotta FF, Mathers JC, Ross HM, McIlvenna Y, Stefanetti R, Trenell M, Welsh P, Kean S, Ford I, McConnachie A, Sattar N, Taylor R. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. Lancet. 2018 Feb 10;391(10120):541-551. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33102-1.

63. Look AHEAD Research Group; Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013 Jul 11;369(2):145-54. doi: 10.1056/NEJMoa1212914. Epub 2013 Jun 24. Erratum in: N Engl J Med. 2014 May 8;370(19):1866.

64. Taylor R, Al-Mrabeh A, Zhyzhneuskaya S, Peters C, Barnes AC, Aribisala BS, Hollingsworth KG, Mathers JC, Sattar N, Lean MEJ. Remission of Human Type 2 Diabetes Requires Decrease in Liver and Pancreas Fat Content but Is Dependent upon Capacity for β Cell Recovery. Cell Metab. 2018 Oct 2;28(4):547-556.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2018.07.003. Erratum in: Cell Metab. 2018 Oct 2;28(4):667. doi: 10.1016/j.cmet.2018.08.010.

65. Corrao S, Falcone F, Mirarchi L, Amodeo S, Calvo L. Type 2 Diabetes Mellitus Remission, Dream or Reality? A Narrative Review of Current Evidence and Integrated Care Strategies. Diabetes Ther. 2025 Jun 13. doi: 10.1007/s13300-025-01761-4.

66. Lingvay I, Agarwal S. A revolution in obesity treatment. Nat Med. 2023 Oct;29(10):2406-2408. doi: 10.1038/s41591-023-02538-7.

67. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al. Semaglutide 2.4 mg once weekly in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes: the STEP 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10278):971–984. doi:10.1016/S0140-6736(21)00213-0.

68. Popovic DS, Patoulias D, Koufakis T, Stavropoulos K, Karakasis P, Ruža I, Papanas N, Rizzo M, Doumas M. Achievement of normoglycemia with tirzepatide in type 2 diabetes mellitus: A step closer to drug-induced diabetes remission? J Diabetes Complications. 2024 Aug;38(8):108800. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2024.108800.
69. Sheng B, Truong K, Spitler H, et al. The long-term effects of bariatric surgery on type 2 diabetes remission, microvascular and macrovascular complications and mortality: a systematic review and meta-analysis. Obes Surg 2017;27:2724–32. doi:10.1007/s11695-017-2685-6.
70. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Nanni G, Castagneto M, Bornstein S, Rubino F. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. Lancet. 2015 Sep 5;386(9997):964-73. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00075-6.
71. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes — 5-year outcomes. *N Engl J Med*. 2017 Feb 16;376(7):641–51. doi:10.1056/NEJMoa1600869.
72. Parlamentul României. Legea nr. 249 din 13 noiembrie 2020 privind prevenția și depistarea precoce a diabetului zaharat. *Monitorul Oficial al României*. 2020;(1079):1–6.
73. Guvernul României. Ordonanța nr. 39 din 31 august 2023 pentru modificarea și completarea Legii nr. 249/2020 privind prevenția și depistarea precoce a diabetului zaharat. *Monitorul Oficial al României*. 2023;(791):1–14.
74. Ministerul Sănătății al României. *Anexa 1 – SNS*. În: Strategia/planul de servicii al Ministerului Sănătății; disponibil online: https://ms.ro/media/documents/Anexa_1_-_SNS.pdf. Accesat la 26 iulie 2025.

Secțiunea 10. Diagnosticul Diabetului

Capitolul 10.1. Criterii de diagnostic

Diana-Cristina Protasiewicz-Timofticiuc, Diana Alexandra Bădescu, Ionela Mihaela Vladu

Diabetul zaharat poate fi diagnosticat prin identificarea unor valori crescute ale glucozei în plasma venoasă sau a unei valori crescute a hemoglobinei A1c (HbA1c) în sânge.[1]

Convențional, diabetul zaharat este clasificat în mai multe categorii clinice (diabet de tip 1 sau tip 2, diabet zaharat gestațional și alte tipuri specifice cauzate de factori precum diabetul monogenic, afecțiunile pancreasului exocrin sau medicamente cu risc crescut).[2]

Diabetul zaharat poate fi diagnosticat pe baza valorilor HbA1c sau a criteriilor legate de valoarea glucozei plasmatice, prin mai multe teste.

Criteriile legate de valoarea glucozei plasmatice includ fie glicemia plasmatică a jeun (GAJ), glicemia plasmatică la 2 ore (2-h TTGO) în timpul unui test de toleranță orală la glucoză cu 75 g (TTGO), fie o valoare a glicemiei identificată aleatoriu însoțită de simptome clasice de hiperglicemie (poliurie, polidipsie și pierdere în greutate inexplicabilă) sau de crize hiperglicemice (cetoacidoză diabetică - CAD și/sau stare hiperglicemică hiperosmolară – SHH).

Tabelul 10.1.1. – Criterii pentru diagnosticul diabetului la persoanele neînsărcinate[2]

A1C ≥ 6.5% (≥ 48 mmol/mol). Testul trebuie efectuat într-un laborator folosind o metodă certificată NGSP și standardizată conform testului DCCT.*
SAU
GAJ ≥ 126 mg/dL (≥ 7,0 mmol/L). Postul este definit ca lipsa aportului caloric pentru cel puțin 8 ore.*
SAU
Glicemie la 2-h ≥ 200 mg/dL (≥ 11,1 mmol/L) în timpul TTGO. Testul trebuie efectuat conform descrierii OMS, utilizând o încărcătură de glucoză echivalentă cu 75 g de glucoză anhidră dizolvată în apă.*
SAU
La o persoană cu simptome clasice de hiperglicemie sau cu o criză hiperglicemică, o glicemie ≥200 mg/dL (≥ 11,1 mmol/L) este suficientă pentru diagnostic. „Aleatorie” înseamnă în orice moment al zilei, indiferent de intervalul de timp de la ultima masă.

DCCT, Diabetes Control and Complications Trial;

GAJ, glicemie a jeun; TTGO, test de toleranță orală la glucoză; NGSP, National Glycohemoglobin Standardization Program; OMS, Organizația Mondială a Sănătății; 2-h TTGO, glucoză plasmatică la 2h în cadrul TTGO.

*În absența unei hiperglicemii neechivoce, diagnosticul necesită două rezultate anormale obținute fie din teste diferite efectuate în același timp (de exemplu, HbA1c și GAJ), fie din același test efectuat în două momente diferite.

Prediabetul este termenul utilizat pentru persoanele ale căror valori ale glucozei sau HbA1c nu îndeplinesc criteriile pentru diabet, dar care prezintă un metabolism anormal al carbohidraților care duce la creșterea nivelului de glucoză (disglicemie), situată între normoglicemie și diabet.[3,4] Persoanele cu prediabet sunt definite prin alterarea glicemiei a jeun și/sau scăderea toleranței orale la glucoză și/sau HbA1c 5,7–6,4% (39–47 mmol/mol) (Tabelul 10.1.2).

Tabelul 10.1.2. Criterii pentru diagnosticul prediabetului la persoanele neînsărcinate.[2]

HbA1c 5,7-6,4% (39-47 mmol/mol)
SAU
GAJ 100 mg/dL (5,6 mmol/L) până la 125 mg/dL (6,9 mmol/L) (alterarea glicemiei a jeun)
SAU
Glicemia plasma venoasă 2-h TTGO în timpul TTGO cu 75 g glucoză pulvis între 140 mg/dL (7,8mmol/L) și 199 mg/dL (11,0 mmol/L) (scăderea toleranței orale la glucoză)

Deoarece prediabetul reprezintă o stare intermediară între normoglicemie și diabet zaharat, acesta este un factor de risc semnificativ pentru progresia către diabet zaharat, precum și pentru boala cardiovasculară și alte consecințe cardiometabolice.

Testul HbA1c trebuie efectuat utilizând o metodă certificată de National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) și standardizată sau trasabilă la testul de referință Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).

Valoarea HbA1c prezintă mai multe avantaje față de determinarea GAJ și efectuarea TTGO, inclusiv o mai mare comoditate (nu necesită post), o stabilitate preanalitică mai bună și mai puține variații de la o zi la alta cauzate de stres, modificări ale alimentației sau boală.

Totuși, trebuie menționat faptul că sensibilitatea HbA1c în ceea ce privește pragul de diagnostic stabilit este mai scăzut comparativ cu cea a valorii 2-h TTGO, iar accesul la test are este limitat în unele regiuni ale lumii (Tabelul 10.1.3.). HbA1c reflectă glucoza legată de hemoglobină pe durata de viață a eritrocitului (~120 de zile) și este, prin urmare, o medie „ponderată" care este influențată mai puternic de expunerea recentă la glucoză.

Aceasta înseamnă că modificările semnificative clinic în valorile HbA1c pot fi observate în mai puțin de 120 de zile. HbA1c este o măsurătoare indirectă a expunerii la glucoză, iar factorii care afectează concentrația de hemoglobină sau durata de viață a eritrocitelor pot influența valorile HbA1c (de exemplu, talasemia sau deficitul de folat) (Tabelul 10.1.3). HbA1c poate să nu fie un test diagnostic adecvat la persoanele cu anemie, tratate cu eritropoietină, aflate în hemodializă sau în tratament pentru HIV/SIDA.[1,5,6]

Unele variante de hemoglobină pot interfera cu rezultatele testului HbA1c, dar acest lucru depinde de metoda de testare utilizată. La persoanele cu o altă fracțiune a hemoglobinei dar cu un turnover eritrocitar normal, cum ar fi anemia falciformă (hematii în seceră), ar trebui utilizată o metodă de măsurare a HbA1c care nu fie influențată de fracțiunile hemoglobinei.

O altă afecțiune genetică, *glucozo-6-fosfat dehidrogenaza legată de cromozomul X (G6PD) G202A*, identificată la aproximativ 11% dintre afro-americanii din SUA, este asociată cu o scădere a valorii HbA1C de aproximativ 0,8% la bărbații homozigoți și 0,7% la femeile homozigote, comparativ cu persoanele sănătoase.

Tabelul 10.1.3. Considerații legate de utilizarea și interpretarea măsurătorilor de laborator ale glucozei și HbA1c[2]

	Glicemie	HbA1c
Cost	Necostisitoare Disponibilă în majoritatea laboratoarelor din întreaga lume	Mai costisitoare Nu este disponibilă pe scară largă la nivel mondial
Interval de timp al hiperglicemiei	Măsură acută	Măsură cronică a expunerii la glucoză în ultimele 2-3 luni
Stabilitate preanalitică	Redusă, plasma trebuie separată imediat sau probele trebuie păstrate la gheață pentru a preveni glicoliza	Bună
Probă / eșantion	Măsurarea poate varia în funcție de tipul probei (plasmă, ser, sânge	Necesită o probă de sânge integral

	integral) și de sursă (capilară, venoasă, arterială)	
Standardizarea testelor	Nu este standardizată	Bine standardizată
Post	Sunt necesare probe în post sau cronometrate	Test fără repaus alimentar, nu este necesară pregătirea participantului
Variabilitatea individuală	Înaltă	Scăzută
Factori externi care pot afecta valoarea	Aportul alimentar, stresul, boala recentă, activitatea fizică	Neafectat de consumul recent de alimente, stres, boală, activitate fizică
Alți factori individuali care pot afecta rezultatul testelor	Variația diurnă, anumite medicamente, alcoolul, fumatul, bilirubina	Alterarea turnover-ului eritrocitar (de exemplu, anemie, nivelul fierului, splenectomie, pierdere de sânge, transfuzie, deficit de G-6-P dehidrogenază, eritropoietină), HIV/SIDA, ciroză, insuficiență renală, dializă, sarcină
Interferențe în cadrul testării	Depinde de testul specific: timp de manipulare/prelucrare a probei, hemoliză, hipertrigliceridemie severă, hiperbilirubinemie severă	Depinde de testul specific: fracțiuni ale hemoglobinei, hipertrigliceridemie severă, hiperbilirubinemie severă

Există controverse privind diferențele interrasiale în ceea ce privesc valorile HbA1c. Studiile au arătat că persoanele afro-americane tind să prezinte valori HbA1c ușor mai mari comparativ cu persoanele caucaziene non-hispanice sau hispanice.[7-10] Diferența rasială independentă de glucoză este mică (~0,3%) și poate reflecta diferențe genetice în fracțiunile hemoglobinei sau turnover-ul eritrocitar, care variază în funcție de ascendență. Există o înțelegere tot mai profundă a determinantelor genetice ale valorii HbA1c,[11] însă există deficiențe în determinarea și colectarea datelor genetice în cadrul diverselor populații.[12,13] Deși unele variante genetice pot fi mai frecvente în anumite grupuri etnice sau rasiale, este important să nu folosim etnia sau originea ca substitute pentru diferențe genetice insuficient înțelese.

Încurajator este faptul că studiile au arătat că asocierea dintre HbA1c și riscul de complicații pare să fie similară la persoanele afro-americane și cele caucaziene non-hispanice.[14]

10.1.1. Confirmarea diagnosticului

Cu excepția cazului în care există un diagnostic clinic clar (de exemplu, o persoană prezintă simptome clasice de hiperglicemie sau o criză hiperglicemică și o glicemie plasmatică aleatorie ≥ 200 mg/dL [≥ 11,1 mmol/L]), este necesară confirmarea pentru stabilirea diagnosticului.

Aceasta se poate realiza prin obținerea a două rezultate anormale la testele de screening, fie în același moment,[15] fie în două moment diferite. Dacă se folosesc probe recoltate în momente diferite, se recomandă ca al doilea test - care poate fi fie repetarea testului inițial, fie un test diferit - să fie efectuat într-un interval de timp rezonabil.

De exemplu, dacă valoarea HbA1c este 7,0% (53 mmol/mol) și rezultatul repetat este 6,7% (50 mmol/mol), diagnosticul de diabet zaharat este confirmat.

Două teste diferite (cum ar fi HbA1c și GAJ) care oferă rezultate peste valoarea prag de diagnostic, fie recoltate simultan, fie în momente diferite, confirmă de asemenea diagnosticul. În cazul în care o persoană are rezultate discordante la două teste diferite, testul cu rezultat peste valoarea prag de diagnostic trebuie repetat, cu o analiză atentă a factorilor care pot influența valorile măsurate ale HbA1c sau glucozei. Diagnosticul se stabilește pe baza testului de confirmare.

De exemplu, dacă o persoană îndeplinește criteriul de diagnostic pentru diabet zaharat pe baza valorii HbA1c (două determinări ≥ 6,5% [≥ 48 mmol/mol]), dar nu și pe baza GAJ (< 126 mg/dL [< 7,0 mmol/L]), acea persoană trebuie totuși considerată ca având diabet zaharat.

Dacă o persoană are rezultate apropiate de limita pragului de diagnostic, profesionistul din domeniul sănătății ar trebui să o informeze cu privire la apariția posibilă a simptomelor de hiperglicemie și să repete testul în cel mult 3–6 luni.

O discrepanță constantă și semnificativă între valorile glucozei și rezultatele testului HbA1c ar trebui să determine investigații suplimentare pentru a identifica cauza diferenței (inclusiv evaluarea posibilității unei probleme sau a unei interferențe cu oricare dintre teste) și pentru a stabili dacă aceasta are implicații clinice pentru pacient (Tabelul 10.1.3).

De asemenea, luați în considerare alți biomarkeri, cum ar fi fructozamina și albumina glicată, care sunt metode alternative de evaluare a hiperglicemiei cronice și sunt aprobate pentru utilizare clinică în monitorizarea controlului glicemic la persoanele cu diabet zaharat.

10.1.2. Diabetul zaharat gestațional (DZG)

Criteriile de diagnostic pentru identificarea diabetului nediagnosticat în sarcina timpurie sunt aceleași ca pentru persoanele care nu sunt însărcinate (Tabelul 10.1.1.). Persoanele la care se identifică diabet ar trebui clasificate ca având „diabet care complică sarcina" (cel mai adesea diabet de tip 2, rar diabet de tip 1 sau diabet monogenic) și gestionate corespunzător. Metabolismul anormal precoce al glucozei, definit ca o glicemie a jeun ≥ 110 mg/dL (6,1 mmol/L) sau HbA1c de 5,9% (41 mmol/mol), poate identifica persoane cu risc crescut de complicații adverse în sarcină și la nou-născut (pre-eclampsie, macrosomie, distocie de umăr și deces perinatal), cu risc crescut de diagnostic ulterior de DZG și mai probabil să necesite insulinoterapie.[16-18] Un prag al HbA1c de 5,7% (39 mmol/mol) nu a fost asociat cu rezultate perinatale adverse.[19,20]

Atât GAJ, cât și HbA1c sunt teste cu cost redus. Un avantaj al testului HbA1c este comoditatea sa, întrucât poate fi adăugat la analizele de laborator prenatale și nu necesită programare matinală pe nemâncate. Dezavantajele includ inexactități în prezența unei rate crescute de reînnoire a globulelor roșii sau în hemoglobinopatii (de obicei subestimează valorile) și valori mai mari în cazul anemiei și a reducerii turnover-ului eritrocitar.[21] HbA1c nu este fiabil pentru screeningul DZG sau pentru diabetul preexistent la ≥ 15 săptămâni de gestație sau mai târziu, în parte din cauza turnover-ului eritrocitar crescut în sarcină, dar și din cauza statutului necunoscut privind diabetul înainte de sarcină, care ar putea ajuta la distingerea între diabetul nou apărut și cel preexistent.

DZG este adesea indicativ al unei disfuncții ale celulelor β-pancreatice,[22] ceea ce conferă un risc semnificativ crescut pentru dezvoltarea ulterioară a intoleranței la glucoză și a diabetului la mamă după naștere.[23-25] Deoarece există intervenții eficiente de prevenție,[26,27] persoanele diagnosticate cu DZG ar trebui să fie supuse screeningului pe tot parcursul vieții pentru prediabet, pentru a permite intervenții în scopul reducerii riscului de diabet, și pentru DZ 2, pentru a permite începerea tratamentului cât mai devreme posibil.[28]

DZG - Criterii de diagnostic

DZG implică riscuri pentru mamă, făt și nou-născut. Studiul HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome),[29] un studiu multinațional de cohortă de mare amploare realizat, care a inclus peste 23.000 de femei însărcinate, a demonstrat că riscul de rezultate adverse materne, fetale și neonatale a crescut continuu în funcție de nivelul glicemiei materne la 24–28 săptămâni de gestație, chiar și în intervalele anterior considerate normale pentru sarcină. Pentru majoritatea complicațiilor, nu a existat un prag clar de risc.

Aceste rezultate au condus la o reconsiderare atentă a criteriilor de diagnostic pentru DZG.

Tabelul 10.1.4. Diagnosticul diabetului zaharat gestațional

Strategia "one step" (într-un pas) **Efectuați un TTGO cu 75 g glucoză, cu măsurarea glicemiei plasmatice în timpul postului și la 1 și 2h, la 24-28 săptămâni de gestație la persoanele care nu au fost diagnosticate anterior cu diabet. TTGO trebuie efectuat dimineața, după o noapte de post de cel puțin 8 ore.** **Diagnosticul de DZG este pus atunci când este îndeplinită sau depășită oricare dintre următoarele valori ale glicemiei plasmatice:** **A jeun: 92 mg/dL (5,1 mmol/L)** **1 h: 180 mg/dL (10,0 mmol/L)** **2 h: 153 mg/dL (8,5 mmol/L).**
Strategia "two step" (în doi pași) **Primul pas: efectuați un test de glucoză de 50 g (fără post), cu măsurarea glicemiei plasmatice la 1 oră, la 24-28 săptămâni de gestație la persoane care nu au fost diagnosticate anterior cu diabet. Dacă nivelul de glucoză plasmatică măsurat la 1h după încărcarea cu glucoză este mai mare de 130, 135 sau 140 mg/dL (7,2, 7,5 sau 7,8 mmol/L), se trece la un TTGO de 100 g.** **Al doilea pas: TTGO-ul de 100 g trebuie efectuat când persoana este în post. Diagnosticul de DZG se pune atunci când cel puțin două* din următoarele patru niveluri plasmatice de glucoză (măsurate la post și la 1, 2 și 3h în timpul TTGO) sunt îndeplinite sau depășite (criteriile Carpenter-Coustan): [30]** **A jeun: 95 mg/dL (5,3 mmol/L)** **1 h: 180 mg/dL (10,0 mmol/L)** **2 h: 155 mg/dL (8,6 mmol/L)** **3 h: 140 mg/dL (7,8 mmol/L)**
DZG, diabet zaharat gestațional; TTGO, test de toleranță orală la glucoză. ***ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) recomandă oricare dintre pragurile frecvent utilizate de 130, 135 sau 140mg/dL pentru testul de toleranță la glucoză cu 50g. ACOG menționează că o singură valoare ridicată poate fi utilizată pentru diagnostic.[31]**

Diagnosticul diabetului gestațional (Tabelul 10.1.4.) poate fi realizat prin una dintre cele două strategii:

- Strategia „într-un pas" cu test TTGO de 75 g derivată din criteriile IADPSG, sau;
- Abordarea mai veche „în doi pași" cu un test de screening (nonfasting) de 50 g urmat de un TTGO de 100 g pentru cei care au rezultat pozitiv la testul de screening, bazată pe interpretarea Carpenter-Coustan a criteriilor mai vechi O'Sullivan și Mahan.[32]

Criterii de diagnostic diferite vor identifica grade diferite de hiperglicemie maternă și de risc matern/fetal, ceea ce a determinat experții să dezbată strategiile optime pentru diagnosticul DZG.

Bibliografie:

1. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Diabetes Care 2023;46:e151–e199
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2025;48(Suppl. 1):S27–S49 | https://doi.org/10.2337/dc25-S002
3. Selvin E, Rawlings AM, Bergenstal RM, Coresh J, Brancati FL. No racial differences in the association of glycated hemoglobin with kidney disease and cardiovascular outcomes. Diabetes Care 2013;36:2995–3001;
4. Selvin E. Are there clinical implications of racial differences in HbA1c? A difference, to be a difference, must make a difference. Diabetes Care 2016;39:1462–1467;
5. Eckhardt BJ, Holzman RS, Kwan CK, Baghdadi J, Aberg JA. Glycated hemoglobin A(1c) as screening for diabetes mellitus in HIV-infected individuals. AIDS Patient Care STDS 2012;26: 197–201
6. Kim PS, Woods C, Georgoff P, et al. A1C underestimates glycemia in HIV infection. Diabetes Care 2009;32:1591–1593

7. Bergenstal RM, Gal RL, Connor CG, et al.; T1D Exchange Racial Differences Study Group. Racial differences in the relationship of glucose concentrations and hemoglobin A1c levels. Ann Intern Med2017;167:95–102
8. HermanWH,MaY,UwaifoG,etal.;Diabetes Prevention Program Research Group. Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabete Prevention Program. Diabetes Care 2007;30: 2453–2457
9. Saaddine JB, Fagot-Campagna A, Rolka D, et al. Distribution of HbA(1c) levels for children and young adults in the U.S.: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes Care 2002;25:1326–1330
10. Selvin E, Steffes MW, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Coresh J, Brancati FL. Racial differences in glycemic markers: a cross-sectional analysis of community-based data. Ann Intern Med2011;154:303–309
11. Wheeler E, Leong A, Liu C-T, et al.; Lifelines Cohort Study. Impact of common genetic determinants of hemoglobin A1c on type 2 diabetes risk and diagnosis in ancestrally diverse populations: a transethnic genome-wide metaanalysis. PLoS Med 2017;14:e1002383
12. Landry LG, Ali N, Williams DR, Rehm HL, Bonham VL. Lackof diversity in genomic databases is a barrier to translating precision medicine research into practice. Health Aff (Millwood) 2018;37:780–785
13. Wojcik GL, Graff M, Nishimura KK, et al. Genetic analyses of diverse populations improves discovery for complex traits. Nature 2019;570: 514–518
14. Selvin E, Rawlings AM, Bergenstal RM, Coresh J, Brancati FL. No racial differences in the association of glycated hemoglobin with kidney disease and cardiovascular outcomes. Diabetes Care 2013;36:2995–3001
15. Selvin E, Wang D, Matsushita K, Grams ME, Coresh J. Prognostic implications of single-sample confirmatory testing for undiagnosed diabetes: a prospective cohort study. Ann Intern Med 2018; 169:156–164
16. Zhu W-W, Yang H-X, Wei Y-M, et al. Evaluation of the value of fasting plasma glucose in the first prenatal visit to diagnose gestational diabetes mellitus in China. Diabetes Care 2013;36: 586–590
17. Ma~ neL,Flores-LeRouxJA,Gomez N, et al. Association of first-trimester HbA1c levels with adverse pregnancy outcomes in different ethnic groups. Diabetes Res Clin Pract2019;150:202–210
18. Kattini R, Hummelen R, Kelly L. Early gestational diabetes mellitus screening with glycated hemoglobin: a systematic review. J ObstetGynaecol Can 2020;42:1379–1384
19. Chen L, Pocobelli G, Yu O, et al. Early pregnancy hemoglobin A1C and pregnancy outcomes: a population-based study. Am J Perinatol2019;36:1045–1053
20. Osmundson SS, Zhao BS, Kunz L, et al. First trimester hemoglobin A1c prediction of gestational diabetes. Am J Perinatol2016;33:977–982
21. Cavagnolli G, Pimentel AL, Freitas PAC, Gross JL, Camargo JL. Factors affecting A1C in non-diabetic individuals: review and metaanalysis. Clin Chim Acta 2015;445:107–114
22. Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Watanabe R. What is gestational diabetes? Diabetes Care 2007;30(Suppl 2):S105–S111
23. Noctor E, Crowe C, Carmody LA, et al.; ATLANTIC-DIP Investigators. Abnormal glucose tolerance post-gestational diabetes mellitus as defined by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. Eur J Endocrinol 2016;175:287–297
24. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Care 2002;25:18621868

25. Liu Z, Zhang Q, Liu L, Liu W. Risk factors associated with early postpartum glucose intolerance in women with a history of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Endocrine 2023;82:498–512
26. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. J Clin Endocrinol Metab2008;93:4774–4779
27. Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: the Diabetes Prevention Program outcomes study 10-year follow-up. J Clin Endocrinol Metab2015;100:1646–1653
28. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. BMJ 2020;369:m1361
29. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al.; HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008;358:1991–2002
30. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. Am J ObstetGynecol1982;144:768–773;
31. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOGPractice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. ObstetGynecol 2018;131:e49–e64;
32. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes 1964;13:278–285.

Capitolul 10.2. Strategii de screening

Diana-Cristina Protasiewicz-Timofticiuc, Alexandra Marilena Burticală, Delia Reurean-Pintilei

10.2.1. Screeningul Diabetului Zaharat tip 1

Diabetul zaharat autoimun este forma cea mai comună de diabet zaharat la copii și adolescenți, dar poate apărea la orice vârstă. Distrugerea autoimună a celulelor β-pancreatice este determinată de factori genetici multipli și de factori de mediu încă puțin înțeleși.

Deși persoanele cu DZ 1 nu prezentau clasic obezitate la diagnostic, obezitatea devine tot mai frecventă în populația generală; astfel, prezența obezității nu ar trebui să excludă diagnosticul de DZ 1.

Persoanele cu DZ 1 sunt, de asemenea, predispuse la alte afecțiuni autoimune, cum ar fi: tiroidita Hashimoto, boala Basedow – Graves, boala celiacă, boala Addison, vitiligo, hepatita autoimună, miastenia gravis, anemia pernicioasă trebuie să fie investigate deoarece prezența acestor afecțiuni asociază frecvent și DZ 1.

Screeningul pentru diabetul zaharat tip 1 presimptomatic se poate realiza prin detectarea autoanticorpilor împotriva insulinei, decarboxilazei acidului glutamic (GAD), antigenului 2 insular (IA-2) sau transportorului de zinc 8 (ZnT8).

Screeningul bazat pe autoanticorpi pentru diabetul zaharat tip 1 presimptomatic ar trebui oferit persoanelor cu istoric familial de diabet zaharat tip 1 sau cu risc genetic cunoscut.

Prezența a doi sau mai mulți autoanticorpi insulari confirmați este un factor de risc pentru apariția diabetului zaharat clinic.

Testarea pentru disglicemie poate fi utilizată pentru a evalua riscul pe termen scurt.

În momentul în care sunt identificați mai mulți autoanticorpi insulari, se recomandă trimiterea pacientului către un centru specializat pentru evaluare suplimentară și/sau luarea în considerare a unui studiu clinic sau a unei terapii aprobate pentru întârzierea apariției diabetului zaharat clinic.

Testele standardizate pentru autoanticorpi insulari sunt recomandate pentru clasificarea diabetului zaharat la adulții care prezintă factori de risc fenotipici ce se suprapun cu cei pentru diabetul zaharat de tip 1 (de exemplu, vârsta mai tânără la diagnostic, pierdere involuntară în greutate, cetoacidoză sau necesitatea rapidă de tratament cu insulină).

Tabelul 10.2.1. Stadiile diabetului zaharat tip 1[1,2]

	Stadiul 1	Stadiul 2	Stadiul 3
Caracteristici	Autoimunitate Normoglicemie Presimptomatic	Autoimunitate Disglicemie Presimptomatic	Autoimunitate Hiperglicemie evidentă simptomatic
Criterii de diagnostic	Multipli autoanticorpi anti-insulari Fără alterarea toleranței la glucoză Fără alterarea glicemiei a jeun Valoare normală a HbA1c	Autoanticorpi anti-insulari (de obicei multipli) Disglicemie: Alterarea glicemiei a jeun: GAJ 100-125 mg/dL (5,6-6,9 mmol/L) Sau Alterarea toleranței la glucoză: 2-h TTGO 140-199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/L) Sau HbA1c 5,7-6,4% (39-47 mmol/mol) sau o creștere cu mai mult de 10% a valorii HbA1c.	Autoanticorpii pot deveni absenți Diabet după criteriile standard

În cadrul studiilor clinice au fost utilizate criterii de diagnostic suplimentare alternative pentru stadiul 2, precum glucoza plasmatică la 30, 60 sau 90 de minute la testul oral de toleranță la glucoză ≥200 mg/dL (≥11,1 mmol/L) și teste de confirmare la persoanele de 18 ani și peste. Disglicemia poate fi definită prin unul sau mai multe criterii, astfel cum sunt prezentate în tabel nr 10.2.1.

10.2.1.1. Diabetul autoimun

Diabetul autoimun de tip 1 reprezintă 5–10% dintre cazurile de diabet și este cauzat de distrugerea autoimună a celulelor β-pancreatice. Markerii autoimuni includ autoanticorpii anti-celule insulare și autoanticorpii împotriva GAD (precum GAD65), insulinei, fosfatazelor tirozinei IA-2 și IA-2b și transportorului de zinc 8 (ZnT8).

Numeroase studii clinice sunt actualmente în curs pentru testarea diferitelor metode de prevenire sau întârziere a apariției diabetului zaharat tip 1 la persoanele cu autoimunitate insulară.[3-8]

Această afecțiune are o asociere puternică cu HLA, în special cu haplotipurile DQB1 și DRB1. În unele studii de cercetare, screeningul genetic a fost utilizat pentru a identifica populațiile cu risc crescut. Anumite alele pot fi predispozante (cum ar fi DRB1*0301-DQB1*0201 [DR3-DQ2] și DRB1**0401-DQB1*0302 [DR4-DQ8]), în timp ce altele pot fi protectoare (cum ar fi DRB1**1501 și DQA1**0102-DQB1*0602).

10.2.1.2. Stadiile diabetului zaharat tip 1

Stadiul 1 este definit prin prezența a doi sau mai mulți autoanticorpi insulari și normoglicemie (Tabelul 10.2.1). În acest stadiu, riscul pe 5 ani de dezvoltare a diabetului simptomatic este de aproximativ 44%, dar variază considerabil în funcție de numărul, titrul și specificitatea autoanticorpilor, precum și de vârsta la seroconversie și riscul genetic.[9]

Stadiul 2 include indivizi cu mai mulți autoanticorpi insulari și disglicemie care nu atinge încă pragul de diagnostic al diabetului (disglicemia poate fi definită prin unul sau mai multe criterii prezentate în tabelul 10.2.1). La acest stadiu, riscul este de ~60% în 2 ani și ~75% în 5 ani pentru a dezvolta diabet clinic.[10,11]

Un ghid de consens oferă recomandări privind factorii care trebuie monitorizați și frecvența cu care ar trebui făcute aceste evaluări la persoanele cu diabet zaharat tip 1 presimptomatic.[12]

Screeningul pentru riscul de diabet zaharat tip 1

Incidența și prevalența DZ 1 sunt în creștere.[13] Persoanele cu acest tip de diabet se prezintă frecvent cu simptome acute și glicemie marcat crescută, iar între 25–50% sunt diagnosticate în contextul unei CAD amenințătoare de viață.[14-16]

Un istoric familial de diabet zaharat tip 1 crește riscul comparativ cu populația generală, însă majoritatea (aproximativ 90%) persoanelor care dezvoltă DZ 1 nu au rude cunoscute cu această afecțiune.

Numeroasele studii din literatură de specialitate evidențiază faptul că determinarea autoanticorpilor insulari la rudele persoanelor cu DZ 1,[17] la copiii din populația generală[18,19] sau la cei cu risc genetic crescut[20] poate identifica multe persoane care vor dezvolta DZ 1.

Un studiu recent efectuat în cohorte de populație pediatrică din Finlanda, Germania și SUA a arătat că dintre cei 585 de copii care au dezvoltat mai mult de doi autoanticorpi, aproape 70% au dezvoltat DZ 1 în 10 ani și 84% în 15 ani.[3] Aceste rezultate sunt extrem de semnificative, deoarece grupul german includea doar copii ai părinților cu diabet de tip 1, în timp ce grupurile din Finlanda și SUA proveneau din populația generală - iar rezultatele au fost aceleași. Acest lucru sugerează faptul că secvența patologică care duce la boală este similar în cazurile familiale și cele sporadice. Riscul crește o dată cu numărul de autoanticorpi detectați.[7,21,22]

În studiul TEDDY (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young), DZ 1 s-a dezvoltat la 21% dintre cei 363 de copii cu cel puțin un autoanticorp la vârsta de 3 ani.[23] Acest tip de

testare, combinat cu educația privind simptomele diabetului zaharat și urmărirea atentă, permite un diagnostic mai timpuriu și prevenirea CAD.[24,25]

În mai multe cohorte, până la 50% dintre copiii cu un singur autoanticorp au revenit la negativitate în timpul urmăririi.[26,27] Prin urmare, se recomandă confirmarea unui test pozitiv pentru autoanticorpi printr-un al doilea test în termen de 3 luni, preferabil într-un laborator care îndeplinește standardele de performanță stabilite de Islet Autoantibody Standardization Program (IASP).[12]

10.2.2. Screeningul prediabetului și a diabetului zaharat tip 2

Screeningul și testarea pentru prediabet și diabet zaharat tip 2 la adulții asimptomatici Screeningul pentru riscul de prediabet și DZ 2 trebuie realizat printr-o evaluare țintită a factorilor de risc, ambele afecțiuni fiind frecvente, fapt ce implică o povară importantă atât din punct de vedere clinic, cât și asupra sistemelor de sănătate publică. Există adesea o fază presimptomatică îndelungată înainte de diagnosticarea DZ 2. Testele simple pentru detectarea bolii preclinice sunt disponibile cu ușurință.[28] Durata expunerii la hiperglicemie este un predictor puternic al rezultatelor adverse. Există intervenții eficiente care previn progresia de la prediabet la diabet. Este important să se individualizeze raportul risc-beneficiu al unei intervenții formale la persoanele cu prediabet și să se ia în considerare obiectivele centrate pe pacient. Modelele de risc au analizat beneficiul, în general constatându-se un beneficiu mai mare al intervenției la cei cu risc crescut[29] și o reducere a riscului de complicații ale diabetului.[30]

Screeningul pentru riscul de prediabet și diabet zaharat tip 2, cu o evaluare a factorilor de risc sau utilizând un calculator de risc validat, ar trebui efectuat la adulții asimptomatici. Testarea pentru prediabet sau diabet zaharat tip 2 la persoanele asimptomatice ar trebui luată în considerare la adulții de orice vârstă cu exces ponderal sau obezitate care au unul sau mai mulți factori de risc.

Pentru toate celelalte persoane, screeningul ar trebui să înceapă la vârsta de 35 de ani. La persoanele fără prediabet sau diabet în urma screeningului, repetarea screeningului recomandată la intervale de minimum 3 ani este rezonabilă, mai devreme în cazul apariției simptomelor sau modificării riscului (de exemplu, creștere în greutate). (Tabelul 10.2.2.).

Tabelul 10.2.2. Criterii de screening pentru diabet sau prediabet la adulții asimptomatici.

1.Testarea trebuie luată în considerare la adulții cu suprapondere sau obezitate (IMC ≥ 25 kg/m^2 sau ≥ 23 kg/m^2 la persoanele de origine asiatică) care prezintă unul sau mai mulți dintre următorii factori de risc: • Rudă de gradul I diagnosticată cu diabet zaharat; • Rasă, etnie sau origine cu risc crescut (de exemplu: afro-american, latino-american, nativamerican, asiaticamerican); • Istoric de boală cardiovasculară; • Hipertensiune arteriala (≥ 130/80 mmHg) sau care urmează tratament antihipertensiv; • Nivel al HDL colesterolului < 35 mg/dL (< 0,9 mmol/L) și/sau nivel al trigliceridelor > 250 mg/dL (> 2,8 mmol/L); • Sindrom al ovarelor polichistice; • Lipsa activității fizice; • Alte stări clinice asociate cu insulinorezistență (de exemplu: obezitate severă, acanthosis nigricans, steatoză hepatică asociată disfuncției metabolice).
2. Persoanele diagnosticate cu prediabet (HbA1c ≥ 5,7% [≥ 39 mmol/mol], alterarea toleranței la glucoză, alterarea glicemiei a jeun) ar trebui testate anual.
3. Persoanele care au fost diagnosticate cu DZG ar trebui testate cel puțin o dată la 1-3 ani.
4. Pentru toate celelalte persoane, testarea ar trebui să înceapă la vârsta de 35 ani.
5. Dacă rezultatele sunt normale, testarea ar trebui repetată la un interval de minim 3 ani, cu posibilitatea testării mai frecvente în funcție de rezultatele inițiale și de gradul de risc.
6. Persoanele din alte grupuri cu risc crescut (de exemplu, persoanele cu HIV, expunere la medicamente cu risc ridicat, dovezi de boală parodontală, antecedente de pancreatită) trebuie, de asemenea, să fie monitorizate îndeaproape.

Pentru screeningul prediabetului și al DZ 2, GAJ, 2-h TTGO în timpul TTGO cu 75 g glucoză pulvis și HbA1c sunt toate metode adecvate (Tabelul 10.1.1.și Tabelul 10.1.2.).

Când se utilizează TTGO ca instrument de screening pentru prediabet sau diabet zaharat, trebuie asigurat un aport adecvat de carbohidrați (cel puțin 150 g/zi) timp de 3 zile înainte de testare. Screeningul bazat pe risc pentru prediabet sau DZ 2 ar trebui luat în considerare după debutul pubertății sau după vârsta de 10 ani, oricare survine mai devreme, la copii și adolescenți cu exces ponderal (IMC ≥ percentila 85) sau obezitate (IMC ≥ percentila 95) și care prezintă unul sau mai mulți factori de risc pentru diabet. (Vezi Tabelul 10.2.3. pentru gradarea dovezilor privind factorii de risc).

Tabelul 10.2.3. Screening bazat pe risc pentru diabetul zaharat tip 2 sau prediabet la copiii și adolescenții asimptomatici într-un cadru clinic

Screeningul ar trebui luat în considerare la tinerii* care sunt supraponderali (≥ percentila 85) sau obezi (≥ percentila 95) și care au unul sau mai mulți factori de risc suplimentari: • Istoric matern de diabet zaharat sau diabet zaharat gestațional în timpul gestației copilului; • Istoric familial de diabet zaharat tip 2 la rudele de gradul I sau II ; • Rasă, etnie și origine ancestrală cu risc crescut (a se vedea tabelul 10.2.2); • Semne de insulinorezistență sau condiții asociate cu rezistența la insulină (acanthosis nigricans, hipertensiune arterială, dislipidemie, sindrom al ovarelor polichistice, greutate mare sau mică la naștere pentru vârsta gestațională).
*După instalarea pubertății sau după vârsta de 10 ani, oricare are loc mai devreme. Dacă testele sunt normale, se recomandă repetarea testelor la intervale de cel puțin 3 ani (sau mai frecvent dacă IMC crește sau profilul factorilor de risc se deteriorează). Există rapoarte privind diabetul de tip 2 înainte de vârsta de 10 ani, iar acest lucru poate fi luat în considerare cu numeroși factori de risc.

Luați în considerare screeningul persoanelor pentru prediabet sau diabet zaharat dacă urmează tratament cu anumite medicamente, cum ar fi glucocorticoizi, statine, diuretice tiazidice, unele medicamente HIV/SIDA și medicație psihiatrică (antipsihotice de generația a II-a), deoarece aceste substanțe sunt cunoscute ca fiind asociate cu un risc crescut pentru aceste afecțiuni.

La persoanele cărora li se prescriu medicamente antipsihotice de generația a II-a efectuați screeningul pentru prediabet și diabet zaharat la momentul inițial și repetați testarea la 12–16 săptămâni după începerea tratamentului sau mai devreme, dacă este clinic indicat, și apoi anual. Persoanele cu HIV/SIDA ar trebui să fie testate pentru diabet zaharat și prediabet cu un test GAJ înainte de începerea terapiei antiretrovirale, la momentul schimbării terapiei antiretrovirale și la 3–6 luni după începerea sau schimbarea acesteia. Dacă rezultatele inițiale ale screeningului sunt normale, GAJ ar trebui verificată anual.

10.2.2.1. Prediabet

Criteriile de diagnostic ale prediabetului au fost prezentate în cap. 10.1. (tabel 10.1.2.). Prediabetul este asociat cu obezitatea (în special obezitatea abdominală sau viscerală), dislipidemia și hipertensiunea arterială. Prezența prediabetului ar trebui să determine efectuarea unui screening cuprinzător pentru toți factorii de risc cardiovascular.

Screening-ul pentru DZ 2 și prediabet la persoanele asimptomatice se realizează ținând cont de următorii factori:

Vârsta - reprezintă un factor major de risc pentru apariția diabetului zaharat. Testarea ar trebui să înceapă cel târziu la vârsta de 35 de ani pentru toate persoanele.[31] Screeningul ar trebui luat în considerare la adulți de orice vârstă cu exces ponderal sau obezitate și cu unul sau mai mulți factori de risc pentru diabet.

Medicamente - glucocorticoizii, statinele[32], diureticele tiazidice, unele medicamente utilizate în tratamentul HIV/SIDA[33] și medicația psihiatrică în special antipsihotice de generația a II-a[34], trebuie

luate în considerare la decizia privind screeningul pentru prediabet sau diabet zaharat, deoarece aceste medicamente sunt cunoscute pentru creșterea riscului de dezvoltare a acestor afecțiuni.

De exemplu, persoanele care iau medicamente antipsihotice de generația a II-a necesită o monitorizare mai atentă din cauza riscului crescut de DZ 2 asociat cu acest tratament.[34] Există o gamă largă de efecte asupra parametrilor metabolici (de exemplu, hiperglicemie, dislipidemie și creștere în greutate) în rândul acestor medicamente. Persoanele tratate cu aceste medicamente trebuie să fie testate pentru prediabet sau diabet la momentul inițial, retestate la 12–16 săptămâni după inițierea tratamentului și testate anual ulterior.[34] Retestarea poate avea loc mai devreme, dacă este justificată clinic.

10.2.2.2. Infecția HIV/SIDA

Persoanele cu HIV au un risc mai mare de a dezvolta prediabet și DZ 2. În plus, unele terapii antiretrovirale (ARV) pot crește și mai mult riscul. Prin urmare, este recomandat un protocol de screening pentru prediabet și DZ 2.[35] Deoarece testul HbA1c poate subestima glicemia la persoanele cu HIV/SIDA, criteriile bazate pe glucoza plasmatică sunt preferate pentru diagnosticarea diabetului zaharat și prediabetului.[36] Riscul de diabet zaharat este crescut în cazul anumitor inhibitori de protează (PI) și inhibitori nucleozidici/nucleotidici ai revers-transcriptazei (NRTI).

Astfel, se estimează că diabetul zaharat nou instalat apare la > 5% dintre persoanele infectate cu HIV tratate cu PI, iar > 15% pot avea prediabet.[37] PI sunt asociați cu rezistență la insulină și pot duce, de asemenea, la apoptoza celulelor β-pancreatice. NRTI afectează și distribuția grăsimii (atât lipo-hipertrofie cât și lipoatrofie), care este asociată cu rezistență la insulină. Pentru persoanele cu HIV și hiperglicemie asociată tratamentului ARV, poate fi adecvată întreruperea agenților ARV problematici dacă sunt disponibile alternative sigure și eficiente.[38] Înainte de a face substituții ARV, trebuie evaluat cu atenție efectul posibil asupra controlului virusologic HIV și eventualele efecte adverse ale noilor agenți ARV. În unele cazuri, agenții antihiperglicemici pot fi totuși necesari.

Intervalul de testare între testele de screening nu este cunoscut.[39] Raționamentul pentru intervalul de 3 ani este că, astfel, se va reduce numărul de teste fals pozitive care necesită confirmare, iar persoanele cu teste fals negative vor fi retestate înainte de a trece un timp substanțial și de a se dezvolta complicații.[39] La persoanele cu risc deosebit de ridicat, cum ar fi cele cu valori anterioare apropiate de pragul diagnostic al diabetului, intervale mai scurte între screening-uri pot fi utile.

Screeningul diabetului secundar unei afecțiuni ale pacreasului exocrin – Recomandari

Efectuați screening pentru diabet la 3–6 luni după un episod de pancreatită acută și anual ulterior. Screeningul pentru diabet este recomandat anual la persoanele cu pancreatită cronică. Diabetul pancreatogenic sau diabet de tip 3c include atât pierderea structurală (de exemplu, distrugerea sau îndepărtarea țesutului pancreatic normal), cât și pierderea funcțională a secreției de insulină necesare pentru menținerea valorilor glucozei, în contextul disfuncției pancreatice exocrine, și este adesea diagnosticat eronat ca DZ 2.

10.2.2.3. Fibroza chistică

Indiferent de vârstă, pierderea în greutate sau lipsa creșterii ponderale așteptate reprezintă un risc pentru DZ asociat fibrozei chistice și ar trebui să determine efectuarea de screening.[40,41] Screeningul anual pentru diabetul asociat fibrozei chistice (DZ asociat fibrozei chistice) cu TTGO ar trebui să înceapă la vârsta de 10 ani la toate persoanele cu fibroză chistică care nu au fost anterior diagnosticate cu DZ asociat fibrozei chistice.

Începând cu 5 ani de la diagnosticarea DZ asociat fibrozei chistice, este recomandată monitorizarea anuală pentru complicațiile diabetului.

HbA1c nu este recomandat ca test de screening pentru DZ asociat fibrozei chistice din cauza sensibilității reduse. Cu toate acestea, o valoare ≥6,5% (≥48 mmol/mol) este compatibilă cu diagnosticul de DZ asociat fibrozei chistice.

10.2.2.4.Diabetul post-transplant

După transplantul de organ, ar trebui efectuat screening pentru hiperglicemie. Un diagnostic de diabet posttransplant (DZPT) se stabilește cel mai bine atunci când persoana este stabilă pe un plan de imunosupresie și în absența unei infecții acute. Ar trebui utilizate planuri de imunosupresie care oferă cele mai bune rezultate pentru persoane și supraviețuirea grefei, indiferent de riscul de DZPT.

Testul TTGO este testul preferat pentru stabilirea diagnosticului de DZPT.

Mai mulți termeni sunt utilizați în literatura de specialitate pentru a descrie prezența diabetului după transplantul de organ.[42] Diabetul nou-apărut după transplant (NODAT) este o astfel de denumire care descrie persoanele care dezvoltă diabet nou după transplant. NODAT exclude persoanele cu diabet preexistent nediagnosticat înainte de transplant, precum și hiperglicemia posttransplant care se remite până la externare.[43]

Un alt termen, diabetul posttransplant (DZPT)[43,44], descrie prezența diabetului în contextul posttransplant, indiferent de momentul apariției diabetului.[45] Importanța clinică a DZPT constă în impactul său ca factor de risc semnificativ pentru boala cardiovasculară și boala cronică de rinichi în cazul transplantului de organ solid.[42]

Hiperglicemia este foarte frecventă în perioada posttransplant precoce, aproximativ 90% dintre receptorii de alografă renală prezentând hiperglicemie în primele săptămâni după transplant.[43,44,46,47] În cele mai multe cazuri, această hiperglicemie indusă de stres sau steroizi se remite până la externare.[47,48] Deși utilizarea terapiilor imunosupresoare este un factor major care contribuie la dezvoltarea DZPT, riscurile de respingere a transplantului depășesc riscurile de DZPT, iar rolul profesionistului în îngrijirea diabetului este de a trata hiperglicemia corespunzător, indiferent de tipul de imunosupresie.[43]

Factorii de risc pentru DZPT includ atât riscuri generale de diabet (cum ar fi vârsta, antecedentele familiale de diabet și obezitatea), cât și factori specifici transplantului, cum ar fi utilizarea agenților imunosupresori.[49-51] Deși hiperglicemia posttransplant este un factor de risc important pentru DZPT ulterior, un diagnostic formal de DZPT se stabilește optim atunci când persoana este stabilă pe imunosupresie de întreținere (cel puțin 45 de zile) și în absența unei infecții acute.[43,47-49,52]

TTGO este recomandat pentru diagnosticul DZPT (la 1 an după transplant)[43,44,52] Totuși, screeningul persoanelor prin GAJ și/sau HbA1c poate identifica indivizi cu risc crescut care ar putea necesita evaluare suplimentară și poate reduce numărul total de TTGO necesare.[49,53,54]

10.2.2.5. Sindroamele de diabet monogenic

Indiferent de vârstă, toate persoanele diagnosticate cu diabet în primele 6 luni de viață ar trebui să aibă testare genetică pentru diabet neonatal.

Copiii și tinerii care nu au caracteristicile tipice ale diabetului de tip 1 sau 2 și au istoric familial de diabet în generații succesive (sugestiv pentru un model de moștenire autozomal dominant) ar trebui să aibă testare genetică pentru diabetul cu debut la maturitate al tânărului (MODY).

În ambele cazuri, se recomandă consultarea unui centru specializat în genetica diabetului pentru a înțelege semnificația mutațiilor genetice și cum trebuie abordate evaluarea suplimentară, tratamentul și consilierea genetică.

Defectele monogenice care cauzează disfuncție a celulelor β –pancreatice (de exemplu, diabet neonatal și MODY) sau sindroame de rezistență la insulină (de exemplu, lipodistrofii monogenice) sunt prezente la o fracțiune mică a persoanelor cu diabet (<5%).[55] Tabelul 10.2.3. descrie cele mai frecvente cauze ale diabetului monogenic. Pentru o listă cuprinzătoare a cauzelor, vezi Genetic Diagnosis of Endocrine Disorders[56] și ghidurile de consens pentru practica clinică ISPAD 2022.[55]

Tabelul 10.2.3. Cele mai comune cauze de diabet zaharat monogenic[1]

	Gena	Transmitere	Caracteristici clinice
MODY	HNF1A	AD	HNF1A-MODY: defect progresiv de secreție a insulinei cu prezentare în adolescență sau la începutul maturității; prag renal scăzut pentru glicozurie; creștere mare a TTGO 2-h (> 90mg/dL [> 5mmol/L]); hs-CRP scăzut; sensibil la sulfoniluree.
	HNF4A	AD	HNF4A-MODY: defect progresiv de secreție a insulinei cu prezentare în adolescență sau la începutul maturității; poate avea greutate mare la naștere (macrosomie) și hipoglicemie neonatal tranzitorie; sensibil la sulfoniluree.
	HNF1B	AD	HNF1B-MODY: dezvoltarea bolii renale (de obicei chistică); anomalii genito-urinare; atrofia pancreasului; hiperuricemie; gută.
	GCK	AD	GCK-MODY: prag mai ridicat de glucoză (punct de referință) pentru secreția de insulină stimulată de glucoză, cauzând o glicemie a jeun crescută stabilă, neprogresivă; de obicei nu necesită tratament; complicațiile microvasculare sunt rare; creștere mică la 2-h TTGO (< 54mg/dL [< 3 mmol/L]).
Diabet neonatal	KCNJ11	AD	Permanent sau tranzitor: RCIU; posibilă întârziere de dezvoltare și convulsii; răspunde la sulfoniluree.
	INS	AD	Permanent: RCIU, necesită insulină.
	ABCC8	AD	Permanent sau tranzitor: RCIU, rareori întârziere de dezvoltare, răspunde la tratamentul cu sulfoniluree
	6q24 (PLAGL1, HYMAI	AD pentru duplicațiile paterne	Tranzitoriu: RCIU, macroglosie, hernie ombilicală, mecanismele includ disomia uniparentală a cromozomului 6, duplicația paternă sau defect de metilare matern; poate fi tratată cu alte medicamente decât insulina.
	GATA6	AD	Permanent: hipoplazie pancreatică, malformații cardiace, insuficiență pancreatică exocrină, necesită insulină.
	EIF2AK3	AR	Permanent: sindromul Wolcott-Rallison: displazie epifizară, insuficiență pancreatică exocrină, necesită insulină.
	EIF2B1	AD	Diabet permanent: poate fi asociat cu funcție hepatică fluctuantă.
	FOXP3	X-linkat	Permanent: dereglare imună, poliendocrinopatie, sindromul enteropatiei X-linkate (IPEX): diabet autoimun, boală tiroidiană autoimună, dermatită exfoliativă. Necesită insulină.

AD, autozomal dominant; AR, autozomal recesiv; RCIU, restricție de creștere intrauterină.

10.2.2.6. Diabetul zaharat în timpul sarcinii

La persoanele care planifică o sarcină, se recomandă screeningul celor cu factori de risc și se poate lua în considerare testarea tuturor persoanelor cu potențial reproductiv pentru prediabet sau diabet nediagnosticat.

Până în săptămâna 15 de sarcină, se recomandă testarea persoanelor cu factori de risc și se poate lua în considerare testarea tuturor persoanelor la prima vizită prenatală, folosind criteriile standard de diagnostic, dacă nu au fost testate anterior concepției.

Până în săptămâna 15 de sarcină, se recomandă screeningul pentru metabolismul anormal al glucozei pentru a identifica persoanele cu risc crescut de complicații în sarcină și neonatale, care sunt mai susceptibile să necesite insulină și care prezintă risc crescut de a dezvolta DZG mai târziu în sarcină.

Se recomandă screening pentru DZG la 24-28 săptămâni de gestație la gravidele la care nu s-a constatat anterior diabet sau metabolism anormal al glucozei cu risc ridicat detectat anterior în sarcina curentă.

Screeningul diabetului gestațional poate fi realizat prin una dintre cele două strategii prezentate în cap. 10.1. (tabel 10.1.4.).

Persoanele cu DZG ar trebui testate pentru prediabet sau diabet la 4–12 săptămâni postpartum, folosind TTGO cu 75 g și criteriile de diagnostic aplicabile în afara sarcinii.

Persoanele cu istoric de DZG ar trebui să fie supuse screeningului pentru dezvoltarea prediabetului sau diabetului toată viața, la fiecare 1–3 ani.

Bibliografie:

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2025;48(Suppl. 1):S27–S49
2. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. Diabetes 2017;66: 241–255
3. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. JAMA2013;309:2473–2479
4. Ziegler A-G, Bonifacio E, BABYDIAB-BABYDIET Study Group. Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes. Diabetologia2012;55:1937–1943
5. Parikka V, N€ant€ o-Salonen K, Saarinen M, et al. Early seroconversion and rapidly increasing autoantibody concentrations predict prepubertal manifestation of type 1 diabetes in children at genetic risk. Diabetologia2012;55:1926–1936
6. Lynam A, McDonald T, Hill A, et al. Development and validation of multivariable clinical diagnostic models to identify type 1 diabetes requiring rapid insulin therapy in adults aged 18-50 years. BMJ Open 2019;9:e031586
7. Steck AK, Vehik K, Bonifacio E, et al.; TEDDY Study Group. Predictors of progression from the appearance of islet autoantibodies toearly childhood diabetes: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY). Diabetes Care 2015;38:808–813;
8. McKeigue PM, Spiliopoulou A, McGurnaghan S, et al. Persistent C-peptide secretion in type 1 diabetes and its relationship to the genetic architecture of diabetes. BMC Med 2019;17:165;
9. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. Diabetes Care 2015;38:1964–1974;
10. Sosenko JM, Palmer JP, Rafkin-Mervis L, et al.; Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group. Incident dysglycemia and progression to type 1 diabetes among participants in the Diabetes Prevention Trial-Type 1. Diabetes Care 2009;32: 1603–1607;
11. Krischer JP; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. The use of intermediate endpoints in the design of type 1 diabetes prevention trials. Diabetologia2013;56:1919–1924;
12. Phillip M, Achenbach P, Addala A, et al. Consensus guidance for monitoring individuals with islet autoantibody–positive pre-stage 3 type 1 diabetes. Diabetes Care 2024;47:1276–1298;
13. Conn JW. Interpretation of the glucose tolerance test. The necessity of a standard preparatory diet. Am J Med Sci 1940;199: 555–563;
14. Umpierrez GE, Davis GM, ElSayed NA, et al. Hyperglycemic crises in adults with diabetes: a consensus report. Diabetes Care 2024;47:12571275;
15. Alonso GT, Coakley A, Pyle L, Manseau K, Thomas S, Rewers A. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Colorado children, 2010-2017. Diabetes Care 2020;43:117–121;
16. Jensen ET, Stafford JM, Saydah S, et al. Increase in prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis among youth with type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. Diabetes Care 2021;44:1573–1578;
17. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, andthe American Diabetes Association. Diabetes Care 2015;38:1964–1974;

18. McQueen RB, GenoRasmussenC,Waugh K, et al. Cost and cost-effectiveness of large-scale screening for type 1 diabetes in Colorado. Diabetes Care 2020;43:1496–1503;
19. Ziegler A-G, Kick K, Bonifacio E, et al.; Fr1da Study Group. Yield of a public health screening of children for islet autoantibodies in Bavaria, Germany. JAMA2020;323:339–351;
20. Hagopian WA, Erlich H, Lernmark A, et al.; TEDDY Study Group. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY): genetic criteria and international diabetes risk screening of 421 000 infants. PediatrDiabetes 2011;12:733–743;
21. Orban T, Sosenko JM, Cuthbertson D, et al.; Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group. Pancreatic islet autoantibodies as predictors of type 1 diabetes in the Diabetes Prevention Trial Type 1. Diabetes Care 2009;32:2269–2274;
22. Sosenko JM, Skyler JS, Palmer JP, et al.; Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group. The prediction of type 1 diabetes by multiple autoantibody levels and the irincorporation into an autoantibody risk score in relatives of type 1 diabetic patients. Diabetes Care 2013;36:26152620;
23. Jacobsen LM, Larsson HE, Tamura RN, et al.; TEDDY Study Group. Predicting progression to type 1 diabetes from ages 3 to 6 in islet autoantibody positive TEDDY children. PediatrDiabetes 2019;20:263–270;
24. Barker JM, Goehrig SH, Barriga K, et al.; DAISY Study. Clinicalcharacteristics of childrendiagnosedwith type1 diabetesthrough intensive screening andfollow-up. Diabetes Care 2004;27: 1399–1404;
25. EldingLarssonH,Vehik K, Gesualdo P, et al.; TEDDY Study Group. Children followed in the TEDDY study are diagnosed with type 1 diabetes at an early stage of disease. PediatrDiabetes 2014;15:118–126;
26. Kimpim€aki T, Kulmala P, Savola K, et al. Natural history of beta-cell autoimmunity in young children with increased genetic susceptibility to type 1 diabetes recruited from the general population. J Clin EndocrinolMetab 2002;87:4572–4579;
27. Vehik K, Lynch KF, Schatz DA, et al.; TEDDY Study Group. Reversion of b-cell autoimmunity changes risk of type 1 diabetes: TEDDY study. Diabetes Care 2016;39:1535–1542;
28. Bardenheier BH, Wu W-C, Zullo AR, Gravenstein S, Gregg EW. Progression to diabetes by baseline glycemic status among middle-aged and older adults in the United States, 2006-2014. DiabetesRes Clin Pract 2021;174:108726;
29. Sussman JB, Kent DM, Nelson JP, Hayward RA. Improving diabetes prevention with benefit based tailored treatment: risk based reanalysis of Diabetes Prevention Program. BMJ 2015;350: h454;
30. Palladino R, Tabak AG, Khunti K, et al. Association between pre-diabetes and microvascular and macrovascular disease in newly diagnosed type 2 diabetes. BMJ Open DiabetesRes Care2020;8:e001061;
31. Chung S, Azar KMJ, Baek M, Lauderdale DS, Palaniappan LP. Reconsidering the age thresholds for type II diabetes screening in the U.S. Am J Prev Med2014;47:375–381;
32. Mansi IA, Sumithran P, Kinaan M. Risk of diabetes with statins. BMJ 2023;381:e071727;
33. Eckhardt BJ, Holzman RS, Kwan CK, Baghdadi J, Aberg JA. Glycated hemoglobin A(1c) as screening for diabetes mellitus in HIV-infected individuals. AIDS Patient Care STDS 2012;26: 197–201;
34. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. Diabetes Care 2004; 27:596–601;

35. Schambelan M, Benson CA, Carr A, et al.; International AIDS Society-USA. Management of metabolic complications associated with anti-retroviraltherapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society–USA panel. J AcquirImmuneDeficSyndr 2002;31:257–275;
36. Kim PS, Woods C, Georgoff P, et al. A1C underestimates glycemia in HIV infection. Diabetes Care 2009;32:1591–1593;
37. Monroe AK, Glesby MJ, Brown TT. Diagnosing and managing diabetes in HIV-infected patients: current concepts. Clin Infect Dis 2015; 60:453–462;
38. Wohl DA, McComsey G, Tebas P, et al. Current concepts in the diagnosis and management of metabolic complications of HIV infection and its therapy. Clin Infect Dis 2006;43: 645–653;
39. Johnson SL, Tabaei BP, Herman WH. The efficacy and cost of alternative strategies for systematic screening for type 2 diabetes in the U.S. population 45-74 years of age. Diabetes Care 2005;28:307–311;
40. Gilmour JA. Response to the letter to the editor from Dr. Boudreau et al, "Validation of a step wise approach using glycated hemoglobin levels to reduce the number of required oral glucose tolerance tests to screen for cystic fibrosis-related diabetes in adults." Can J Diabetes 2019;43:163;
41. Gilmour JA, Sykes J, Etchells E, Tullis E. Cystic fibrosis-related diabetes screening in adults: a gap analysis and evaluation of accuracy of glycated hemoglobin levels. Can J Diabetes 2019;43:13–18;
42. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Posttransplant diabetes mellitus: causes, treatment, and impact on outcomes. EndocrRev 2016;37: 37–61;
43. Sharif A, Hecking M, de Vries APJ, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. Am J Transplant 2014;14:1992–2000;
44. Hecking M, Werzowa J, Haidinger M, et al.; European-New-Onset Diabetes After Transplantation Working Group. Novelviews on new-onset diabetes after transplantation: development, prevention and treatment. Nephrol Dial Transplant 2013;28:550–566;
45. Montero N, Oliveras L, Soler MJ, Cruzado JM. Management of post-transplant diabetes mellitus: an opportunity for novel therapeutics. Clin Kidney J 2022;15:5–13;
46. Ramirez SC, Maaske J, Kim Y, et al. The association between glycemic control and clinical outcomes after kidney transplantation. EndocrPract 2014;20:894–900;
47. Thomas MC,MoranJ,MathewTH, RussGR, Rao MM. Early peri-operative hyperglycaemia and renal allograft rejection in patients without diabetes. BMC Nephrol 2000;1:1;
48. Chakkera HA, Weil EJ, Castro J, et al. Hyperglycemia during the immediate period after kidney transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:853–859;
49. Wallia A, Illuri V, Molitch ME. Diabetes care after transplant: definitions, risk factors, and clinical management. Med Clin North Am 2016; 100:535–550;
50. Kim HD, Chang J-Y, Chung BH, et al. Effect of everolimus with low-dose tacrolimus on development of new-onset diabetes after transplantation and allograft function in kidney transplantation: a multicenter, open-label, randomized trial. Ann Transplant 2021;26:e927984;
51. Cheng C-Y, Chen C-H, Wu M-F, et al. Risk factors in and long-term survival of patients with post-transplantation diabetes mellitus: a retrospective cohort study. Int J EnvironRes Public Health 2020;17:4581;
52. GulsoyKirnap N, Bozkus Y, Haberal M. Analysis of risk factors for posttransplant diabetes mellitus after kidney transplantation: single-center experience. Exp Clin Transplant 2020;18:36–40;
53. Galindo RJ, Fried M, Breen T, Tamler R. Hyperglycemia management in patients with posttransplantation diabetes. EndocrPract 2016;22: 454–465;

54. Jenssen T, Hartmann A. Emerging treatments for post-transplantation diabetes mellitus. Nat RevNephrol 2015;11:465–477;
55. Greeley SAW, Polak M, Njølstad PR, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: the diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. PediatrDiabetes 2022;23:1188–1211;
56. Carmody D, Støy J, Greeley S, Bell G, Philipson L. Chapter 2. A clinical guide to monogenic diabetes. In Genetic Diagnosis of Endocrine Disorders. 2nd ed. Weiss RE, Refetoff S, Eds. Philadelphia, PA, Elsevier, 2016, pp. 21–30;

Capitolul 10.3. Diagnostic diferențial

Diana-Cristina Protasiewicz-Timofticiuc, Theodora Claudia Gheonea, Ionela Mihaela Vladu

10.3.1. Clasificarea diabetului zaharat

Diabetul este clasificat convențional în mai multe categorii clinice, deși aceste clasificări sunt în curs de reevaluare pe baza caracteristicilor genetice, metabolomice, fiziopatologice și altor factori:[1]

- Diabet zaharat tip 1 (cauzat de distrugerea autoimună a celulelor β-pancreatice, ducând de obicei la un deficit absolut de insulină, inclusiv diabetul autoimun latent al adultului – LADA);
- Diabet zaharat tip 2 (cauzat de o pierdere progresivă non-autoimună a secreției adecvate de insulină de către celulele β-pancreatice, frecvent asociată unei rezistențe la insulină);
- Diabet secundar – Tipuri specifice de diabet cauzate de alte afecțiuni, de exemplu: sindroame de diabet monogenic, boli ale pancreasului exocrine și diabet indus de medicamente sau alte substanțe chimice;
- Diabet gestațional (diabet diagnosticat între 24 și 28 de săptămâni de sarcină, care nu era evident ca diabet înainte de concepție sau alte tipuri de diabet care apar în timpul sarcinii, cum ar fi diabetul zaharat tip 1).

DZ 1 și DZ 2 sunt boli heterogene, în care prezentarea clinică și evoluția pot varia considerabil. Clasificarea este importantă pentru stabilirea unei terapii personalizate, însă, câteodată, poate fi dificil de stabilit cu exactitate tipul de diabet la momentul diagnosticului. Paradigmele tradiționale conform cărora DZ 2 apare doar la adulți și DZ 1 doar la copii și adolescenți sunt inexacte, deoarece ambele tipuri pot apărea la toate grupele de vârstă.

Tabelul 10.3.1. Diagnostic diferențial al DZ 1 și DZ 2[1]

Caracteristică	**DZ 1**	**DZ 2**
Vârstă la diagnostic	Copil/adolescent/adult tânăr	40 ani (frecvent) Înregistrează o creștere în cazul copiilor/adolescenților/adulților tineri
Debut	Acut, cel mai frecvent cu CAD	Insidios, de cele mai multe ori asimptomatic
Greutate	Normală/Scăzută	Suprapondere/Obezitate
Autoimunitate	Anticorpi prezenți (GAD65, IA-2, ZnT8)	Anticorpi negativi
Nivel peptid-C	Scăzut/Absent	Normal sau crescut inițial
Istoric familial	De cele mai multe ori negativ	De cele mai multe ori pozitiv
Tratament	Insulinodependent	Răspunde inițial la medicație antidiabetică orală

Copiii/adolescenții cu DZ 1 se prezintă adesea cu simptome caracteristice, clasice precum poliurie și polidipsie, iar aproximativ jumătate dintre aceștia prezintă cetoacidoză diabetică (CAD).[2-4]

Debutul DZ 1 la adulți poate fi mai diferit, uneori necaracteristic - aceștia pot să nu prezinte simptomele clasice observate la copii/adolescenți și pot evolua mai lent spre necesitatea instituirii tratamentului cu insulină.[5-7]

Criteriile clinice utile[8] care pot pleda în favoarea diagnosticului DZ 1 sunt reprezentate de:

- Vârsta tânără la diagnostic (< 35 ani);
- Indicele de masă corporală < 25 kg/m²;
- Pierdere involuntară în greutate într-o perioadă scurtă de timp;
- Cetoacidoză;
- Glicemie plasmatică > 360 mg/dL (> 20 mmol/L) la prezentare.

Alte caracteristici clasice asociate cu DZ 1, cum ar fi cetoză fără acidoză, poliurie, polifagie, polidipsie, tulburări de vedere (vedere încețoșată), antecedente familiale sau existența altor boli autoimune, au o valoare predictivă mai slabă, fiind nespecifice.

În anumite circumstanțe, persoanele cu DZ 2 pot prezenta CAD[9], în special membrii anumitor grupuri rasiale, entice sau de origine (de exemplu, adulți afro-americani și hispanici/latino), care pot avea o anume formă de DZ 2 predispusă la cetoză.[3] Acest tip de diabet zaharat are o componentă ereditară importantă și nu este asociat cu complexul HLA. Necesitatea absolută de insulinoterapie la aceste persoane poate fi intermitentă de-a lungul vieții.

Este important ca profesioniștii din domeniul sănătății să fie conștienți de faptul că tipul de diabet zaharat nu este întotdeauna ușor de clasificat la debut, erorile de diagnostic fiind frecvente și pot apărea la aproximativ 40% dintre adulții cu DZ 1 recent diagnosticat (de exemplu, adulți cu diabet de tip 1 diagnosticați eronat ca având DZ 2). De asemenea, prin comparație, și persoanele cu diabet monogenic cu debut la maturitate (MODY) pot fi diagnosticate eronat ca având DZ 1.[8]

Deși dificultățile inițiale la debut în distingerea tipului de diabet zaharat pot apărea la orice vârstă, diagnosticul de certitudine devine, în general, mai clar în timp, pe măsură ce deficitul de celule β-pancreatice se evidențiază.

Rata distrugerii celulelor β-pancreatice variază considerabil: poate fi rapidă la unii indivizi (în special, dar nu exclusiv, la sugari și copii) și lentă la alții (în principal, dar nu exclusiv la adulți).[10,11]

Mai multe virusuri au fost asociate cu DZ 1, inclusive enterovirusuri precum virusul Coxsackie B.

De asemenea, în timpul pandemiei COVID-19, s-a observat o creștere a cazurilor de hiperglicemie, CAD și diabet zaharat nou diagnosticat, ceea ce sugerează faptul că infecția SARS-CoV-2 poate declanșa sau demasca DZ 1 printr-o serie de posibile mecanisme ce afectează celulele β-pancreatice, cum ar fi: apoptoză celulară direct indusă de virus, pierdere mediată imunologic a celulelor β-pancreatice, afectare indirectă a celulelor β-pancreatice prin infecția celulelor exocrine din jur și „furtuna de citokine" asociată infecției cu COVID-19.[12]

Copiii/adolescenții se prezintă adesea cu CAD ca primă manifestare, iar ratele în SUA au crescut în ultimii 20 de ani.[3-5] Alții prezintă doar hiperglicemie a jeun moderată, care se poate agrava rapid în hiperglicemie severă și/sau CAD în condiții de infecție sau stres.

În schimb, adulții pot menține o funcție reziduală a celulelor β-pancreatice suficientă pentru a preveni CAD timp de mulți ani; aceștia pot trece printr-o perioadă de remisiune, caracterizată printr-un necesar redus de insulină timp de câteva luni sau chiar ani (luna de miere), dar, în final, devin insulino-dependenți și expuși riscului de CAD.[6-8,13,14] În stadiile avansate ale bolii, secreția de insulină este absentă sau foarte redusă, reflectată prin niveluri scăzute sau nedetectabile de peptid-C plasmatic.

Un instrument clinic util pentru diferențierea tipului de diabet zaharat este abordarea AABBCC, conform ghidului ADA 2025:

- Age = Vârsta (de exemplu, pentru persoanele tinere < 35 de ani, luați în considerare DZ 1);
- Autoimmunity = Autoimunitatea (de exemplu, antecedente personale sau familiale de boli autoimune sau sindroame autoimune poliglandulare);
- Body habitus = Conformația corporală (de exemplu, IMC < 25 kg/m²);
- Background = Antecedente familiale (de exemplu, istoric familial de DZ 1);
- Control = Ținta (incapacitatea de a atinge obiectivele glicemice cu terapii non-insulinice);
- Comorbidities = Comorbidități (de exemplu, tratamentul imunosupresant utilizat în managementul neoplaziilor poate provoca un DZ 1).[9]

Atât în DZ 1, cât și cazul DZ 2, factorii genetici și de mediu pot duce la pierderea progresivă a masei sau funcției celulelor β-pancreatice, manifestată clinic prin hiperglicemie.

Odată apărută hiperglicemia, toate formele de diabet prezintă risc de dezvoltarea acelorași complicații cronice, deși ratele de progresie pot diferi. Identificarea unor terapii individualizate pentru diabet zaharat în viitor va fi posibilă printr-o mai bună caracterizare a căilor multiple care duc la disfuncția sau distrugerea celulelor β-pancreatice.[15]

În prezent, la nivel global, pentru a optimiza abordările terapeutice personalizate, numeroase grupuri specializate lucrează pentru a combina caracteristicile clinice, fiziopatologice și genetice în vederea unei definirii mai precise a subtipurilor de diabet zaharat care sunt în prezent grupate sub denumirile de DZ 1 sau DZ 2.[16]

Un diagnostic de DZ 1 nu exclude prezența unor caracteristici clasice ale DZ 2 (de exemplu, rezistența la insulină, obezitatea și alte anomalii metabolice), iar până când vor fi aplicate în practică sub tipuri mai precise, poate fi adecvat ca o astfel de persoană să fie clasificată ca având trăsături ale ambelor tipuri de diabet, pentru a facilita accesul la tratamente adecvate (de exemplu, agoniști ai receptorilor GLP-1 (AR-GLP-1) sau inhibitori SGLT2 (I-SGLT-2) - cu potențiale beneficii asupra greutății corporeale și metabolismului cardiovascular) și la sisteme de monitorizare continue a glicemiilor.

Caracterizarea fiziopatologică este mai bine dezvoltată în DZ 1 comparativ cu DZ 2. Studiile prospective au arătat că prezența persistentă a doi sau mai mulți autoanticorpi insulari este un predictor aproape sigur al debutului clinic al diabetului.[17] În cohorte cu risc crescut urmărite de la naștere sau vârste foarte mici, seroconversia apare rar înainte de 6 luni și atinge un vârf între 9 și 24 de luni.[18-20] Rata de progresie depinde de vârsta la prima detectare, numărul de autoanticorpi, specificitatea acestora și titrul.

Valorile glicemiei și ale HbA1c pot crește înainte de debutul clinic al diabetului (de exemplu, modificările GAJ și 2-h TTOG pot apărea cu aproximativ 6 luni înainte),[21] făcând posibilă diagnosticarea în condiții ideale prin monitorizare activă a persoanelor cu risc crescut de DZ 1, înainte de apariția CAD.

Trei stadii distincte ale DZ 1 au fost definite și reprezintă baza pentru cercetare și decizii de tratament (vezi Cap. 10.1.2. – tabel 10.1.3.)

În momentul de față, diabetul autoimun cu progresie lentă și debut la vârsta adultă cunoscut ca LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) a fost încadrat ca fiind o subvariantă a DZ 1.

Prioritatea clinică în detectarea LADA este conștientizarea faptului că distrugerea autoimună lentă a celulelor β-pancreatice poate apărea la adulți, conducând la o perioadă lungă de capacitate secretorie reziduală de insulină.

Astfel, toate formele de diabet mediate de distrugerea autoimună a celulelor β-pancreatice, indiferent de vârsta la debut, sunt incluse în categoria DZ 1. Termenul LADA este frecvent utilizat și acceptat în practica clinică, și atrage atenția asupra unei populații de adulți care este probabil să sufere o distrugere autoimună progresivă a celulelor β-pancreatice,[22] accelerând astfel inițierea insulinei înainte de deteriorarea controlului glicemic sau apariția CAD.[23,24]

În același timp, există dovezi că detectarea doar a unui singur tip de autoanticorpi (cel mai frecvent GAD65) pentru clasificarea LADA poate duce la diagnosticarea greșită a unor persoane cu DZ 2.

Acuratețea diagnosticului poate fi îmbunătățită prin utilizarea unor teste cu specificitate mai mare, testări de confirmare pentru alți autoanticorpi și limitarea testării la persoanele cu caracteristici clinice sugestive pentru diabet autoimun.[25]

Căile către disfuncția și distrugerea celulelor β-pancreatice sunt mai puțin bine definite în DZ 2, dar insuficiența secreției de insulină de către celulele β-pancreatice, adesea în contextul rezistenței la insulină, pare a fi un numitor comun. DZ 2 este asociat cu defecte în secreția de insulină legate de predispoziția genetică, modificări epigenetice, inflamație cronică și stres metabolic.

Viitoarele scheme de clasificare ale diabetului se vor axa probabil pe fiziopatologia disfuncției celulelor β-pancreatice.[15,26-29]

Tabelul 10.3.2. Diagnosticul diferențial al diferitelor tipuri de diabet– schematizare [1]

Test	Scop	Interpretare rezultate
GAD65, IA-2, ZnT8	Autoimunitate prezentă	Pozitiv în DZ 1, LADA
Peptid - C	Producție endogenă de insulină	Scăzut în DZ 1, prezervat în DZ 2
TTGO	Metabolism glucidic postprandial	Util în MODY, DZG, DZ 2 în stadii precoce
Testare genetică	Diabet monogenic Diabet neonatal	Implicații privind diagnosticul și tratamentul
Cetone (sanguine/urinare)	CAD sau cetoză de foame	Crescută în DZ 1 sau deficit absolut de insulină

10.3.2. Diabetul zaharat secundar

Apare în condițiile existenței unor altor afecțiuni confirmate:[1]

- Diabet pancreatogenic (Diabet tip 3c) - secundar pancreatitei, fibrozei chistice, hemocromatozei, intervențiilor chirurgicale ale pancreasului; se asociază atât cu deficit de insulină, cât și de glucagon, ceea ce crește riscul de hipoglicemie, iar markerii autoimunității sunt absenți;
- Endocrinopatii - Sindrom Cushing (insulinorezistență indusă de cortizolul crescut), Acromegalie (insulinorezistență mediată de hormonul de creștere), Feocromocitom (insulinorezistență indusă de secreția crescută de catecolamine), Hipertiroidism (producție hepatică crescută de glucoză);
- Administrare de medicamente ca glucocorticoizi, antipsihotice (exemplu, olanzapina), PI, imunosupresoare (exemplu, tacrolimus).

10.3.3. Diabetul monogenic

Copiii și tinerii care nu au caracteristicile tipice ale DZ 1 sau DZ 2 și au istoric familial de diabet în generații succesive (sugestiv pentru un model de moștenire autozomal dominant) ar trebui să aibă testare genetică pentru diabetul cu debut la maturitate al tânărului (MODY). (vezi cap. 10.2., Tabel 10.2.3.).

10.3.4. Diabetul zaharat gestațional

Se diagnostichează doar între 24 și 28 de săptămâni de sarcină, cel mai frecvent cu ajutorul TTOG cu 75 g în 3 timpi: a jeun ≥ 92 mg/dL, la 1h ≥ 180 mg/dL, la 2h ≥ 153 mg/dL; cel puțin o valoare peste pragul diagnostic pune diagnosticul.[1]

Bibliografie:

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2025;48(Suppl. 1):S27–S49;
2. Umpierrez GE, Davis GM, ElSayed NA, et al. Hyperglycemic crises in adults with diabetes: a consensus report. Diabetes Care 2024;47:12571275;
3. Alonso GT, Coakley A, Pyle L, Manseau K, Thomas S, Rewers A. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Colorado children, 2010-2017. Diabetes Care 2020;43:117–121;
4. Jensen ET, Stafford JM, Saydah S, et al. Increase in prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis among youth with type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. Diabetes Care 2021;44:1573–1578;

5. HumphreysA,BravisV,KaurA,etal.Individual and diabetes presentation characteristics associated with partial remission status in children and adults evaluated up to 12months following diagnosis of type 1 diabetes: an ADDRESS-2 (After Diagnosis Diabetes Research Support System-2) study analysis. Diabetes Res Clin Pract2019;155:107789;
6. Thomas NJ, Lynam AL, Hill AV, et al. Type 1 diabetes defined by severe insulin deficiency occurs after 30 years of age and is commonly treated as type 2 diabetes. Diabetologia 2019; 62:1167–1172;
7. Hope SV, Wienand-Barnett S, Shepherd M, et al. Practical Classification Guidelines for Diabetes in patients treated with insulin: a crosssectional study of the accuracy of diabetes diagnosis. Br J Gen Pract 2016;66:e315–e322;
8. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al.The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2021;44:2589–2625;
9. Zhong VW, Juhaeri J, Mayer-Davis EJ. Trends in hospital admission for diabetic ketoacidosis in adults with type 1 and type 2 diabetes in England, 1998-2013: a retrospective cohort study. Diabetes Care 2018;41:1870–1877;
10. Bogun MM, Bundy BN, Goland RS, Greenbaum CJ. C-peptide levels in subjects followed longitudinally before and after type 1 diabetes diagnosis in TrialNet. Diabetes Care 2020;43:1836–1842;
11. Greenbaum CJ,Beam CA, Boulware D,etal.; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Fall in Cpeptide during first 2 years from diagnosis: evidence of at least two distinct phases from composite type 1 diabetes TrialNet data. Diabetes 2012;61:2066–2073;
12. CoviDIABRegistry Project. CoviDIAB Registry. Accessed 5 August 2024. Available from https:// covidiab.e-dendrite.com/;
13. Mishra R, Hodge KM, Cousminer DL, Leslie RD, Grant SFA. A global perspective of latent autoimmune diabetes in adults. Trends Endocrinol Metab2018;29:638–650
14. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adultonset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. Nat Rev Endocrinol 2017;13:674–686
15. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al. Differentiation of diabetesbypathophysiology, natural history, and prognosis. Diabetes 2017;66: 241–255
16. Williams DM, Jones H, Stephens JW. Personalized type 2 diabetes management: an update on recent advances and recommendations. DiabetesMetabSyndrObes 2022;15:281–295
17. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. JAMA2013;309:2473–2479
18. Ziegler A-G, Bonifacio E, BABYDIAB-BABYDIET Study Group. Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes. Diabetologia 2012;55:1937–1943
19. Parikka V, N€ant€ o-Salonen K, Saarinen M, et al. Early seroconversion and rapidly increasing autoantibody concentrations predict prepubertal manifestation of type 1 diabetes in children at genetic risk. Diabetologia 2012;55:1926–1936
20. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, et al.; TEDDY Study Group. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. Diabetologia 2015;58:980–987
21. Bogun MM, Bundy BN, Goland RS, Greenbaum CJ. C-peptide levels in subjects followed longitudinally before and after type 1 diabetes diagnosis in TrialNet. Diabetes Care 2020;43:1836–1842;

22. Zhu Y, Qian L, Liu Q, et al. Glutamic acid decarboxylase auto antibody detection by electrochemiluminescence assay identifies latent autoimmune diabetes in adults with poor islet function. DiabetesMetab J 2020;44:260–266;
23. Thomas NJ, Lynam AL, Hill AV, et al. Type 1 diabetes defined by severe insulin deficiency occurs after 30 years of age and is commonly treated as type 2 diabetes. Diabetologia 2019; 62:1167–1172
24. Lynam A, McDonald T, Hill A, et al. Development and validation of multivariable clinical diagnostic models to identify type 1 diabetes requiring rapid insulintherapy in adults aged 18-50 years. BMJ Open 2019;9:e031586;
25. Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, Hagopian W, Hattersley AT. Latent autoimmune diabetes of adults (LADA) is likely to represent a mixed population of autoimmune (type 1) and non autoimmune (type 2) diabetes. Diabetes Care 2021;44:1243–1251;
26. Lynam AL, Dennis JM, Owen KR, et al. Logistic regression has similar performance to optimised machine learning algorithms in a clinical setting: application to the discrimination between type 1 and type 2 diabetes in young adults. DiagnPrognRes 2020;4:6;
27. Chung WK, Erion K, Florez JC, et al. Precision medicine in diabetes: a consensus report fromthe American DiabetesAssociation (ADA) andthe European Association for theStudy of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2020;43:1617–1635;
28. Gale EAM. Declassifying diabetes. Diabetologia 2006;49:1989–1995;
29. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SFA, Gavin JR, Aguilar RB. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the b-cell-centric classification schema. Diabetes Care 2016;39:179–186.

Secțiunea 11. Diabetul Zaharat Tip 1

Capitolul 11.1. Etiologie și patogeneză

Adrian Vlad

Diabetul zaharat (DZ) tip 1 survine, în marea majoritate a cazurilor, ca urmare a distrugerii celulelor β pancreatice printr-un mecanism imun. La populația de origine africană sau asiatică au fost descrise și cazuri cu transmitere familială certă, care dezvoltă frecvent cetoacidoză, consecință a unui deficit insulinosecretor pronunțat, dar la care nu s-au evidențiat markeri ai autoimunității (DZ tip 1 idiopatic).[1,2] Dat fiind faptul că, în regiunea noastră geografică, toate cazurile de DZ tip 1 sunt produse prin mecanism imun, ne vom referi doar la etiopatogenia acestui subtip.

Există numeroase argumente care sprijină teoria autoimună a producerii DZ tip 1, principalele fiind:

- asocierea sa frecventă cu alte boli autoimune (tiroidă cronică, boală Addison, boală Graves, boală celiacă, anemie Biermer, vitiligo etc.);[3]
- punerea în evidență a unui infiltrat de celule mononucleare în pancreasul pacienților decedați la scurt timp după diagnosticarea DZ tip 1 sau în specimenele de biopsie, aspect numit insulită;[4]
- demonstrarea experimentală a unei interacțiuni dintre celulele mononucleare și extractele insulare;[5]
- pozitivarea în serul pacienților cu DZ tip 1 a diferiților autoanticorpi pancreatici (AAP).[6]

Teoria care explică etiopatogenia DZ tip 1 a fost fundamentată în anii ’70 ai secolului al XX-lea și a fost susținută și completată de numeroase cercetări experimentale și clinice ulterioare. Ea a fost întâmpinată cu mare entuziasm de comunitatea științifică internațională, dat fiind faptul că oferea suportul teoretic pentru a prezice corect apariția bolii, existând astfel speranța punerii la punct a unei intervenții care să prevină îmbolnăvirea. Iată însă că, după mai bine de 50 de ani, acest lucru nu s-a întâmplat, progresele înregistrate pe calea prevenției fiind mici. De aceea, unele voci autorizate sunt de părere că această ipoteză ar trebui abandonată și că eforturile cercetătorilor ar trebui să se îndrepte în altă direcție pentru a descifra mecanismele care duc la îmbolnăvirea prin DZ tip 1.

Cu toate aceste inconveniente, teoria este încă acceptată și o vom prezenta în cele ce urmează. Conform acesteia, la subiecți cu un teren genetic predispozant, sub acțiunea unui factor declanșator de mediu (care poate să fie un agent infecțios, o substanță chimică, un factor alimentar etc.) se amorsează o serie de mecanisme imune, orientate împotriva diverselor antigene din celulele β ale insulelor Langerhans, ce au drept consecință distrugerea acestora și instalarea deficitului de insulină, viteza procesului fiind diferită de la un subiect la altul (este mai mare, de regulă, la copii și tineri). Lucrurile sunt, însă, mai complexe, întrucât există și anumite haplotipuri sau factori de mediu care pot oferi protecție împotriva îmbolnăvirii, astfel încât, în funcție de ponderea acestora, balanța se poate înclina înspre activarea mecanismelor imune sau către dezvoltarea toleranței la autoantigene.[7]

Etiologia DZ tip 1 se referă la amorsarea autoimunității, la care contribuie anumite particularități genetice și unii factori de mediu. Patogeneza semnifică mecanismele prin care sistemul imun celular sau umoral activat duce la distrugerea progresivă a celulelor β și, în final, la hiperglicemie.[7] Aceste aspecte vor fi sintetizate mai jos.

11.1.1.Etiologie

Factorul genetic are un rol etiologic important, argumentul principal fiind de natură epidemiologică. La caucazieni, probabilitatea apariției DZ tip 1 este de aproximativ 0,2-0,3%, dar aceasta este mult mai mare în cazul prezenței bolii la rude de gradul I, putând ajunge la aproape 50%

dacă ruda este un geamăn monozigot, diagnosticat în perioada copilăriei. Cu toate acestea, faptul că la gemenii monozigoţi, care au o informație genetică identică, concordanța este mult sub 100%, indică intervenția și a altor elemente care cresc penetranţa genelor de susceptibilitate, respectiv a factorilor de mediu.[7]

Informațiile disponibile în prezent sunt rezultatul eforturilor considerabile întreprinse de geneticieni în vederea descifrării hărţii genomului uman. Se consideră că DZ tip 1 este o boală cu transmitere poligenică, genele având penetranţă joasă. Până în prezent au fost descrise circa 25 de regiuni diferite ale genomului, implicate mai mult sau mai puțin în declanșarea autoimunității pancreatice. Acestea sunt denumite, în marea lor majoritate, prin indicativul IDDM („insulin dependent diabetes mellitus"), urmat de un număr arab. Cele mai multe informații sunt legate de locusul IDDM1 (complexul major de histocompatibilitate sau regiunea HLA), care este răspunzător pentru jumătate din predispoziția familială. La acesta ne vom referi în cele ce urmează.[7]

Regiunea HLA, extrem de polimorfă (au fost descrise circa 900 de alele), este situată pe braţul scurt al cromozomului 6. Genele regiunii sunt grupate în 3 clase, primele două fiind mai bine studiate, inclusiv sub aspectul riscului pentru DZ tip 1.[8]

Locusurile HLA-A, -B și -C aparțin clasei I. Prin transcrierea lor rezultă moleculele HLA-A, -B sau -C, situate pe suprafaţa tuturor celulelor nucleate, inclusiv a leucocitelor, care au două roluri: prezentarea antigenelor către limfocitele T $CD8^+$ şi furnizarea semnalului „self" pentru limfocitele natural killer (NK). Anomalii ale funcționării moleculelor HLA de clasa I pot duce la declanșarea unor afecțiuni autoimune.[8]

Locusurile HLA de clasa II recunosc 3 subregiuni: HLA-DR, -DQ şi -DP. Ele sunt răspunzătoare pentru sinteza moleculelor HLA de clasa II, exprimate doar pe suprafața celulelor prezentatoare de antigen (macrofage, celule dendritice şi limfocite B) și a limfocitelor T activate. Principalul lor rol este de a lega antigene străine și, uneori, și proprii, şi de a le prezenta limfocitelor T $CD4^+$. Și această regiune este foarte polimorfă, ceea ce explică diferențele importante în predispoziția pentru diverse afecțiuni autoimune, cum este și DZ tip 1.[8]

Rolul complexului major de histocompatibilitate în predispoziția pentru DZ tip 1 este un subiect care preocupă de mai bine de jumătate de secol geneticienii și diabetologii din întreaga lume.[9] Deși informațiile din acest domeniu sunt numeroase, predicția apariției DZ tip 1 pe baza geneticii este foarte dificilă și inexactă, date fiind caracterul poligenic, complexitatea regiunilor implicate (în special IDDM1) și, nu în ultimul rând, dezechilibrul de lincaj (adică transmiterea în bloc a alelelor din diferite locusuri, ceea ce duce la constituirea haplotipurilor). Studiile longitudinale efectuate pe populații aflate la risc crescut de a dezvolta DZ tip 1 au dus la schimbări importante în înțelegerea modului în care factorul genetic influențează susceptibilitatea pentru DZ tip 1. În prezent se consideră că un anume haplotip nu este legat de DZ tip 1 *per se*, ci de amorsarea autoimunității pancreatice și, mai exact, de probabilitate apariției unui anume autoanticorp ca prim marker serologic. Mecanismele prin care o anumită constelație genetică realizează acest lucru nu sunt în totalitate cunoscute, după cum nu se știe cu exactitate nici dacă autoimunitatea, odată amorsată, are drept rezultat invariabil instalarea bolii.[7]

Primele cercetări în domeniul geneticii DZ tip 1 au semnalat o frecvență mai mare a alelelor de clasa I HLA-B15 și HLA-B8 la pacienții cu DZ tip 1.[9] Cercetări ulterioare, folosind tehnici moleculare moderne, au demonstrat că, de fapt, predispoziția principală pentru DZ tip 1 este dată de locusurile clasei II HLA și că există un dezechilibru de lincaj între DR3/4 şi, respectiv, B8/15.1[0] Totuși, alele ale clasei I pot modifica, într-o oarecare măsură, riscul conferit de alelele DR și DQ.[11]

Se știe de multă vreme că aproape toți pacienții cu DZ tip 1 de origine caucaziană prezintă cel puțin una dintre moleculele HLA-DR3 sau -DR4 (prevalența fiind de doar 50% în populația generală),[12] aproape jumătate fiind heterozigoţi HLA DR3/4 (față de 2,4% în populația generală).[13] Riscul pentru DZ tip 1 este mai mare la heterozigoţii DR3/4 comparativ cu homozigoţii DR3/3 sau DR4/4.[14]

Anii care au urmat au adus progrese tehnice substanțiale, care au permis analizarea secvenței ADN și descrierea mai multor subtipuri pentru fiecare alotip serologic, astfel încât, la ora actuală, se consideră că starea de heterozigot DRB1*03.DQ2/DRB1*04.DQ8 conferă riscul maxim pentru DZ tip 1. Cu toate acestea, aproximativ 10% dintre pacienții cu DZ tip 1 caucazieni şi aproape 30% dintre cei de altă rasă nu posedă niciuna dintre aceste combinaţii de gene.[15]

Așa cum am precizat anterior, există și alele care pot să confere rezistență la îmbolnăvirea prin DZ tip 1. Una dintre ele, cunoscută de peste 40 de ani, este DR2.[14] Anumite subtipuri alelice, ca de exemplu DRB1*0403 sau DRB1*0406, conferă, la rândul lor, protecţie, reducând mult sau chiar anulând susceptibilitatea conferită de DQ8.[16] Mai mult, rezistenţa la îmbolnăvire este, și ea, corelată şi cu alele DQ (de exemplu, DQ6), care ar putea să împiedice instalarea hiperglicemiei, chiar în condițiile amorsării autoimunității insulare.[17] În aceeași categorie se înscrie și alela DQ7, care este prezentă la doar 10% dintre pacienții cu DZ tip 1, comparativ cu 50% în populaţia generală.[18]

Iată că diversele haplotipuri predispun, în grade variabile, la DZ tip 1, sau, din contră, oferă protecție împotriva acestuia. La un capăt al spectrului se află, pentru caucazieni, asocierile DRB1*03.DQ2/DRB1*04.DQ8, iar la celălalt haplotipurile conţinând DQ6, extrem de protectoare. Între acestea se găsesc numeroase alte variante. Așa după cum am mai menționat, informațiile actuale converg către aceea că factorul genetic predispune, prin mecanisme insuficient cunoscute, la activarea autoimunității, iar rolul său în a favoriza progresia către boală este nesemnificativ.[7]

Primele informații privind o posibilă implicare a virusurilor în etiopatogenia DZ tip 1 datează din secolul al XIX-lea, când a fost raportat un caz la un copil care fusese diagnosticat anterior cu parotidită epidemică.[7] În anii care au urmat au fost raportate mai multe situații în care diagnosticarea DZ tip 1 s-a făcut și după alte tipuri de infecții virusale. Mai mult, studii epidemiologice sau experimentale sugerează și o posibilă implicare a altor triggeri în etiologie (alimente, substanțe chimice etc.), după cum există și informații care consideră că factorii de mediu au un rol minor sau chiar nul în activarea mecanismelor imune.[19]

În cele ce urmează, vom aminti cei mai importanți factori de mediu pentru care, de-a lungul anilor, au existat dovezi privnd implicarea lor în etiopatogenia DZ tip 1:[20]

- Virusuri: enterovirusuri (Coxsackie B, Coxsackie A şi Echo), urlian, rubeolic, citomegalic, rotavirusuri, Epstein-Barr, varicelo-zosterian, rujeolic, polio, gripale etc.;
- Factori alimentari:
  - laptele de vacă introdus în alimentația sugarului înainte de vârsta de 4 luni (spre deosebire de laptele uman, acesta are conținut mai redus de imunoglobuline și insulină și conține proteine cu rol imunogen, cum este proteina ABBOS);
  - proteinele din grâu (glutenul), argumentul fiind asocierea frecventă a DZ tip 1 cu boala celiacă sau cu prezența anticorpilor anti-transglutaminază tisulară;
  - carența de vitamină D, susținută de incidența crescută a DZ tip 1 în zonele îndepărtate de Ecuator și de scăderea acesteia prin suplimentarea cu vitamina D a dietei copiilor;
  - deficitul de nicotinamidă;
  - alți factori alimentari;
- Substanțe chimice (nitrozamine sau nitrozamide);
- Factori stresanți;
- Greutatea mare la naştere şi creşterea rapidă postnatală;
- Unele infecții bacteriene;
- Unele vaccinuri;
- Alți factori de mediu.

Cunoașterea mai exactă a rolului etiologic al factorilor de mediu a fost posibilă odată cu informațiile provenite din studii mari longitudinale, cum sunt studiile DAISY,[21] BABYDIAB,[22] DIPP,[23]

TEDDY[24] și altele, care au inclus nou-născuți aflați la risc genetic crescut pentru DZ tip 1. Acestea au identificat unele virusuri cu rol etiologic pe baza anamnezei, a izolării ARN sau AND viral sau a determinării anticorpilor antivirusali. Infecțiile au fost prezente cu peste 1 an înainte de apariția în ser a primului AAP, fiind reprezentate, în aproximativ 50% dintre cazuri, de virusul Coxsackie A.[25] Este de menționat că durata mare a infecțiilor enterovirusale este un factor predictiv pentru seroconversie și că primii anticorpi care se pozitivează sunt cel mai frecvent cei anti-insulinici. Există unele informații referitoare și la rolul etiologic al infecției cu virusul coxsackie B1 (dar nu și alte tipuri) în amorsarea autoimunității pancreatice.[26]

Mecanismele prin care o infecție virusală persistentă induce un răspuns autoimun nu sunt cunoscute cu exactitate, dar pot fi avansate unele ipoteze în acest sens:

- existența, determinată genetic, a unui răspuns imun neperformant împotriva virusurilor;[7]
- calitatea și cantitatea necorespunzătoare a anticorpilor neutralizanți anti-virusali;[7]
- similitudinile structurale ale anumitor virusuri cu autoantigenele insulare, ceea ce face ca răspunsul imun orientat împotriva virusului să intereseze și celulele β.[27]

Studiul DAISY[28] a arătat, în plus, și faptul că progresia de la autoimunitatea pancreatică la DZ tip 1 poate fi accelerată de infecțiile cu enterovirusuri (prin urmare, virusurile pot avea și un rol în patogeneză).

În ultimii ani, în perioada pandemiei SARS-CoV-2, au fost publicate numeroase articole științifice care au demonstrat clar, la diverse populații de copii din lume, o creștere a incidenței DZ tip 1 în această perioadă. Este foarte probabilă o legătură cauzală între infecția virusală și modificările epdemiologice menționate, rămânând de stabilit care este rolul virusului în acest context: etiologic (de declanșare a mecanismelor imune) sau patogenic (de accelerare a cursului bolii la un subiect la care autoimunitatea pancreatică era deja amorsată).[29]

11.1.2. Patogeneză

Distrugerea celulelor β pancreatice este mediată prin mecanisme imune celulare. AAP au, probabil, doar un rol minor în patogeneză, existând numeroase argumente în acest sens. Între acestea sunt de menționat un caz de DZ tip 1 la un subiect cunoscut cu deficienţă severă ereditară a limfocitelor B, producătoare de anticorpi,[30] sau ineficienţa plasmaferezei în stoparea declinului funcției insulinosecretorii la copii diagnosticați cu DZ tip 1.[31] Pentru ca anticorpii să poată avea un efect citotoxic, mediat de complement, ar trebui ca autoantigenul împotriva căruia sunt îndreptați să fie exprimat la suprafața celulei β, așa cum este transportorul 8 al zincului (ZnT8),[32] dar până la ora actuală nu există dovezi conform cărora aceștia ar avea vreun rol patogen.

Cu toate acestea, prezența autoanticorpilor indică un proces autoimun ce se desfășoară în pancreas, și, dată fiind relativa ușurință a determnării lor, ei servesc ca markeri imunologici. În practică, determinarea AAP este utilă în două situații. Prima este aceea a pacientului recent diagnosticat cu DZ, în vederea încadrării certe într-un anumit tip. Cea de-a doua este reprezentată de subiectul aflat la risc crescut de îmbolnăvire, când prezența AAP prezice apariția DZ tip 1, precizia predicției crescând cu numărul anticorpilor care sunt pozitvi.[7]

Existența AAP a fost evidențiată pentru prima dată în anul 1974 în serul unei paciente cu poliendocrinopatie autoimună, care a dezvoltat la un moment dat şi DZ.[6] Ei au fost denumiți anticorpi anti-celule insulare (ICA) și au fost, vreme de mulți ani, extrem de importanți pentru cercetările efectuate în domeniul etiopatogeniei DZ tip 1. Antigenele împotriva cărora sunt îndreptaţi nu sunt cunoscute în totalitate nici astăzi. Mai mult, testele de laborator pentru determinarea lor nu au putut fi standardizate, astfel încât ei au fost înlocuiți treptat de alți anticorpi, așa-zis „biochimici”, mai bine caracterizați, la care ne vom referi în continuare.[13]

Înainte de aceasta, vom prezenta câteva aspecte referitoare la principalele antigene pancreatice, împotriva cărora sunt orientați acești anticorpi. Trebuie spus, însă, că niciun experiment nu a reuşit să precizeze care este principalul antigen responsabil pentru declanșarea autoimunității.[16]

Insulina este o proteină care circulă prin întregul organism, putând fi izolată (ca atare sau sub formă de proinsulină) inclusiv în timus. În mod normal, sistemul imun o tolerează, dar în caz de funcționare defectuoasă a acestuia, ea poate deveni autoantigen.[33]

O formă a decarboxilazei acidului glutamic (numită GAD65) este prezentă în toate celulele insulare, dar mai ales în celulele β. Ea are o secvență de aminoacizi similară cu proteina P2-C (PEVKEK) a virusului Coxsackie B4, putând explica în parte rolul virusului în etiopatogenia DZ tip 1.[34]

Antigenul insular 2 (IA-2 sau ICA512) rezultă din proteoliza triptică parţială a GAD65, fiind o proteină similară tirozin-fosfatazei. Asemănător IA-2 este un alt antigen pancreatic, denumit IA-2β, ICA-512β sau fogrină, care rezultă, de asemenea, din proteoliza GAD65.

ZnT8 este o proteină cu rol esențial în secreția de insulină, respectiv în acumularea de zinc în granulele secretorii ale celulelor β și menținerea insulinei stocate sub formă de hexameri compacți. Antigenul prezintă un polimorfism major la poziția 325 (unde poate fi prezent triptofanul, arginina sau glutamina), ceea ce face să existe diverse variante ale anticorpilor specifici.[35]

Alte antigene, numite antigene minore, sunt tetraspanina-t (GLIMA38), ICA12/SOX13, VAMP2, NPY, carboxipeptidaza H, ICA69, INS-IGF2 etc.[7]

Anticorpii anti-insulinici (la subiecți care nu sunt insulinotrataţi) apar cel mai frecvent ca prim autoanticorp la copiii care vor dezvolta DZ tip 1, mai ales în cazul subiecților HLA-DR4.DQ8 pozitivi,[7] fiind pozitivi, de regulă, și la debutul bolii. Dat fiind faptul că metodologia de determinare a acestora nu poate distinge anticorpii anti-insulinici veritabili de cei induşi de insulinoterapie, evoluția lor naturală la pacientul DZ tip 1 nu este cunoscută.[34]

Anticorpii anti-decarboxilază a acidului glutamic (anti-GAD65) au fost descriși la pacienţii cu DZ tip 1 la debut, precum și în perioada premergătoare instalării hiperglicemiei. Apariția lor ca prim autoanticorp (frecventă și ea) este asociată cu haplotipul HLA-DR3.DQ2.[7] Pozitivitatea lor este de mai lungă durată decât a altor anticorpi, persistând chiar și 10 ani. Din acest motiv ei sunt anticorpii de elecție pentru diagnosticarea diabetului mediat imun al adultului, cu evoluție lentă.[36]

Anticorpii anti-IA-2 şi anti-IA-2β evoluează, în bună măsură, în paralel, dar există şi cazuri când ei apar independent unul de celălalt. În general se pozitivează mai tardiv, după alți anticorpi, dar pot fi și singurii identificați, motiv pentru care sunt consideraţi markeri independenţi ai bolii.[34]

Anticorpii anti ZnT8 apar și ei târziu în evoluția procesului patogen. Determinarea simultană a cel puțin două din cele trei variante ale acestor anticorpi crește probabilitatea evidențierii pozitivității acestora.[7]

Există și alți anticorpi, mai puțin studiați, care nu au utilitate practică.

La pacienţii cu DZ tip 1 au fost descrise numeroase perturbări ale imunităţii celulare, dintre care este de menționat în special dezechilibrul subpopulaţiilor de limfocite T $CD4^+$ (T helper), cu predominanța subpopulațiilor Th1 în detrimentul Th2 și Th3. Consecutiv, în circulație se evidențiază concentrații crescute ale unor citokine (TNFα, IFNγ, IL-1 și IL-2) şi scăzute ale altora (IL-4).[37]

Amorsarea imunității pancreatice nu este urmată întotdeauna (sau cel puțin nu imediat) de distrucţie β-celulară. Progresia către DZ tip 1 se produce la un moment dat al evoluției, când, ca urmare a unor defecte ale funcţionării limfocitelor T reglatoare, este iniţiată distrucţia β-celulară. Procesul autoimun începe prin prelucrarea unor autoantigene pancreatice de către celulele prezentatoare, urmată de prezentarea lor către limfocitele T $CD4^+$ sub forma unui complex cu moleculele HLA de clasa II. Limfocitele Th1 (populație majoritară) sunt stimulate să producă citokinele lor caracteristice (mai ales IFNγ şi IL-2), determinând, între altele, activarea limfocitelor T citotoxice ($CD4^+$ şi $CD8^+$), care duc la

o distrucție β-celulară antigen-specifică, un rol important în acest sens avându-l moleculele HLA de clasa I de pe suprafața celulelor β (ce mediază un contact direct cu limfocitele T $CD8^+$). Există, însă, și posibilitatea distrugerii indirecte (non-antigen-specifice) a celulelor β, care nu necesită un contact direct al acesteia cu imunocitul, leziunile fiind mediate de radicalii liberi ai oxigenului (produși de macrofage) și de citokine (secretate de macrofage sau limfocitele T $CD4^+$ şi $CD8^+$).[38]

Prin toate aceste mecanisme (directe sau indirecte) sunt activate semnale intracelulare, care duc la moartea celulelor β, în mod special prin apoptoză.[39]

Informații mai precise privind patogeneza DZ tip 1 ar putea fi furnizate de studii longitudinale, care să analizeze evoluția diverselor componente ale imunității celulare. Pentru aceasta ar fi necesare teste standardizate pentru evidențierea limfocitelor T orientate împotriva diverselor autoantigene insulare, care nu sunt încă disponibile.[40] Pe lângă acestea, tot în faza de cercetare sunt și alți biomarkeri celulari din sângele periferic.[7]

Bibliografie:

1. Ramachandran A, Snehalatha C, Raghavan A, Nanditha A. Classification and diagnosis of Diabetes. In: Holt RIIG, Flyvbjerg A, editors. Textbook of diabetes. 6th ed. Oxford: John Wiley & Sons Ltd; 2024. p. 22–27.
2. World Health Organization. Classification of diabetes mellitus [Internet]. 2019 [cited 2025 Jun 21]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/classification-of-diabetes-mellitus.
3. Nerup J, Binder C. Thyroid, gastric and adrenal auto-immunity in diabetes mellitus. Acta Endocrinol (Copenh). 1973 Feb; 72(2):279–286. doi: 10.1530/acta.0.0720279.
4. Gepts W. Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. Diabetes. 1965 Oct; 14(10):619–633. doi: 10.2337/diab.14.10.619.
5. Nerup J, Andersen OO, Bendixen G, Egeberg J, Poulsen JE. Anti-pancreatic, cellular hypersensitivity in diabetes mellitus. Antigenic activity of fetal calf pancreas and correlation with clinical type of diabetes. Acta Allergol. 1973 Oct; 28(4):223–230. doi: 10.1111/j.1398-9995.1973.tb01443.x.
6. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. Lancet. 1974 Nov 30; 2(7892):1279–1283. doi: 10.1016/s0140-6736(74)90140-8.
7. Akel O, Lernmark A. Autoimmune type 1 diabetes. In: Holt RIIG, Flyvbjerg A, editors. Textbook of diabetes. 6th ed. Oxford: John Wiley & Sons Ltd; 2024. p. 203–215.
8. Aly T. Novel genetic analysis predicts extreme risk for type 1A diabetes: Novel genetic analysis of the MHC region allows prediction of extreme genetic risk for type 1A diabetes. London: LAP Lambert Academic Publishing; 2009.
9. Cudworth AG, Woodrow JC. Letter: HL-A antigens and diabetes mellitus. Lancet. 1974 Nov 9; 2(7889):1153. doi: 10.1016/s0140-6736(74)90930-1.
10. Pietropaolo M, Trucco M. Major histocompatibility locus and other genes that determine the risk of development of type 1 diabetes mellitus. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, editors. Diabetes mellitus. A fundamental and clinical text. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 399–410.
11. Nejentsev S, Reijonen H, Adojaan B, Kovalchuk L, Sochnevs A, Schwartz EI, Akerblom HK, Ilonen J. The effect of HLA-B allele on the IDDM risk defined by DRB1*04 subtypes and DQB1*0302. Diabetes. 1997 Nov; 46(11):1888–1892. doi: 10.2337/diab.46.11.1888.
12. Svejgaard A, Ryder LP. HLA and insulin-dependent diabetes: an overview. Genet Epidemiol. 1989; 6(1):1–14. doi: 10.1002/gepi.1370060104.

13. Chase PH, Hayward AR, Eisenbarth GS. 12. Clinical trials for the prevention of type I diabetes. In: Type 1 diabetes: Molecular, cellular, and clinical immunology. Online ed [Internet]. 2005 [cited 2025 Jun 20]. Available from: http://www.uchsc.edu/misc/diabetes/oxch12.html.
14. Bertram J, Baur M. Insulin-dependent diabetes mellitus. In: Albert ED, Baur MP, Mayr WR, editors. Histocompatibility testing. Heidelberg: Springer Verlag; 1984. p. 348–372.
15. Bain SC, Kelly MA, Mijovic CH. Genetic factors in the pathogenesis of type 1 diabetes. In: Pickup JC, Williams G, editors. Textbook of diabetes. Third ed. Massachusetts: Blackwell Science Ltd; 2003. p. 15.1–15.14.
16. Roep BO, Atkinson MA, van Endert PM, Gottlieb PA, Wilson SB, Sachs JA. Autoreactive T cell responses in insulin-dependent (Type 1) diabetes mellitus. Report of the first international workshop for standardization of T cell assays. J Autoimmun. 1999 Sep; 13(2):267–282. doi: 10.1006/jaut.1999.0312.
17. Pugliese A, Gianani R, Moromisato R, Awdeh ZL, Alper CA, Erlich HA, Jackson RA, Eisenbarth GS. HLA-DQB1*0602 is associated with dominant protection from diabetes even among islet cell antibody-positive first-degree relatives of patients with IDDM. Diabetes. 1995 Jun; 44(6):608–613. doi: 10.2337/diab.44.6.608.
18. Kim SJ, Holbeck SL, Nisperos B, Hansen JA, Maeda H, Nepom GT. Identification of a polymorphic variant associated with HLA-DQw3 and characterized by specific restriction sites within the DQ beta-chain gene. Proc Natl Acad Sci U S A. 1985 Dec; 82(23):8139–8143. doi: 10.1073/pnas.82.23.8139.
19. Hummel M, Füchtenbusch M, Schenker M, Ziegler AG. No major association of breast-feeding, vaccinations, and childhood viral diseases with early islet autoimmunity in the German BABYDIAB Study. Diabetes Care. 2000 Jul; 23(7):969–974. doi: 10.2337/diacare.23.7.969.
20. Park Y, Eisenbarth GS. The natural history of autoimmunity in type 1a diabetes mellitus. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, editors. Diabetes mellitus. A fundamental and clinical text. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 347–363.
21. Rewers M, Bugawan TL, Norris JM, Blair A, Beaty B, Hoffman M, McDuffie RS Jr, Hamman RF, Klingensmith G, Eisenbarth GS, Erlich HA. Newborn screening for HLA markers associated with IDDM: diabetes autoimmunity study in the young (DAISY). Diabetologia. 1996 Jul; 39(7):807–812. doi: 10.1007/s001250050514.
22. Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the 2-year analysis of the German BABYDIAB Study. Diabetes. 1999 Mar; 48(3): 460–468. doi: 10.2337/diabetes.48.3.460.
23. Hahl J, Simell T, Ilonen J, Knip M, Simell O. Costs of predicting IDDM. Diabetologia. 1998 Jan; 41(1):79–85. doi: 10.1007/s001250050870.
24. Vehik K, Fiske SW, Logan CA, Agardh D, Cilio CM, Hagopian W, Simell O, Roivainen M, She JX, Briese T, Oikarinen S, Hyoty H, Ziegler AG, Rewers M, Lernmark A, Akolkar B, Krischer JP, Burkhardt BR; TEDDY Study Group. Methods, quality control and specimen management in an international multicentre investigation of type 1 diabetes: TEDDY. Diabetes Metab Res Rev. 2013 Oct; 29(7):557–567. doi: 10.1002/dmrr.2427.
25. Honkanen H, Oikarinen S, Nurminen N, Laitinen OH, Huhtala H, Lehtonen J, Ruokoranta T, Hankaniemi MM, Lecouturier V, Almond JW, Tauriainen S, Simell O, Ilonen J, Veijola R, Viskari H, Knip M, Hyöty H. Detection of enteroviruses in stools precedes islet autoimmunity by several months: possible evidence for slowly operating mechanisms in virus-induced autoimmunity. Diabetologia. 2017 Mar; 60(3):424–431. doi: 10.1007/s00125-016-4177-z.
26. Sioofy-Khojine AB, Lehtonen J, Nurminen N, Laitinen OH, Oikarinen S, Huhtala H, Pakkanen O, Ruokoranta T, Hankaniemi MM, Toppari J, Vähä-Mäkilä M, Ilonen J, Veijola R, Knip M, Hyöty H.

Coxsackievirus B1 infections are associated with the initiation of insulin-driven autoimmunity that progresses to type 1 diabetes. Diabetologia. 2018 May; 61(5):1193–1202. doi: 10.1007/s00125-018-4561-y.
27. Atkinson MA, Bowman MA, Campbell L, Darrow BL, Kaufman DL, Maclaren NK. Cellular immunity to a determinant common to glutamate decarboxylase and coxsackie virus in insulin-dependent diabetes. J Clin Invest. 1994 Nov; 94(5):2125–2129. doi: 10.1172/JCI117567.
28. Stene LC, Oikarinen S, Hyöty H, Barriga KJ, Norris JM, Klingensmith G, Hutton JC, Erlich HA, Eisenbarth GS, Rewers M. Enterovirus infection and progression from islet autoimmunity to type 1 diabetes: the Diabetes and Autoimmunity Study in the Young (DAISY). Diabetes. 2010 Dec; 59(12):3174–3180. doi: 10.2337/db10-0866.
29. Vlad A, Serban V, Timar R, Sima A, Botea V, Albai O, Timar B, Vlad M. Increased incidence of type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic in Romanian children. Medicina (Kaunas). 2021 Sep 16; 57(9):973. doi: 10.3390/medicina57090973.
30. Martin S, Wolf-Eichbaum D, Duinkerken G, Scherbaum WA, Kolb H, Noordzij JG, Roep BO. Development of type 1 diabetes despite severe hereditary B-cell deficiency. N Engl J Med. 2001 Oct 4; 345(14):1036–1040. doi: 10.1056/NEJMoa010465.
31. Ludvigsson J, Heding L, Liedén G, Marner B, Lernmark A. Plasmapheresis in the initial treatment of insulin-dependent diabetes mellitus in children. Br Med J (Clin Res Ed). 1983 Jan 15; 286(6360):176–178. doi: 10.1136/bmj.286.6360.176.
32. Gu Y, Merriman C, Guo Z, Jia X, Wenzlau J, Li H, Li H, Rewers M, Yu L, Fu D. Novel autoantibodies to the β-cell surface epitopes of ZnT8 in patients progressing to type-1 diabetes. J Autoimmun. 2021 Aug; 122:102677. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102677.
33. Bonifacio E, Atkinson M, Eisenbarth G, Serreze D, Kay TW, Lee-Chan E, Singh B. International Workshop on Lessons From Animal Models for Human Type 1 Diabetes: identification of insulin but not glutamic acid decarboxylase or IA-2 as specific autoantigens of humoral autoimmunity in nonobese diabetic mice. Diabetes. 2001 Nov; 50(11):2451–2458. doi: 10.2337/diabetes.50.11.2451.
34. Greenbaum CJ, Palmer JP. Autoantibodies and the disease process of type 1 diabetes mellitus. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, editors. Diabetes mellitus. A fundamental and clinical text. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 374–383.
35. Davidson HW, Wenzlau JM, O'Brien RM. Zinc transporter 8 (ZnT8) and β cell function. Trends Endocrinol Metab. 2014 Aug; 25(8):415-424. doi: 10.1016/j.tem.2014.03.008.
36. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. Diabetes. 1993 Feb; 42(2):359–362. doi: 10.2337/diab.42.2.359.
37. Skyler JS. Immunotherapy for interdicting the type 1 diabetes disease process. In: Pickup JC, Williams G, editors. Textbook of diabetes. Third ed. Massachusetts: Blackwell Science Ltd; 2003. p. 74.1–74.12.
38. Roep BO. The role of T-cells in the pathogenesis of Type 1 diabetes: from cause to cure. Diabetologia. 2003 Mar; 46(3):305–321. doi: 10.1007/s00125-003-1089-5.
39. Rabinovitch A. Roles of cell-mediated immunity and cytokines in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, editors. Diabetes mellitus. A fundamental and clinical text. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 383–399.
40. Peakman M, Tree TI, Endl J, van Endert P, Atkinson MA, Roep BO; Second International Immunology of Diabetes Society Workshop for Standardization ot T-cell Assays in Type 1 Diabetes. Characterization of preparations of GAD65, proinsulin, and the islet tyrosine phosphatase IA-2 for use in detection of autoreactive T-cells in type 1 diabetes: report of phase II of the Second International

Immunology of Diabetes Society Workshop for Standardization of T-cell assays in type 1 diabetes. Diabetes. 2001 Aug; 50(8): 1749–1754. doi: 10.2337/diabetes.50.8.1749.

Capitolul 11.2. Stadializarea diabetului zaharat tip 1

Adrian Vlad

Felul în care este înțeleasă evoluția naturală a diabetului zaharat (DZ) tip 1 s-a schimbat substanțial în ultimii ani, odată cu acumularea a numeroase date referitoare la etiopatogenia sa, care au permis efectuarea unor pași concreți în direcția identificării subiecților aflați la risc crescut de îmbolnăvire.[1] În primul rând, este de menționat posibilitatea efectuării screeningului nou-născuților și a depistării, în acest fel, a celor cu haplotipuri HLA predispozante.[2] În al doilea rând, dată fiind disponibilitatea pe scară largă a kiturilor pentru autoanticorpi pancreatici (AAP) și a standardizării testelor,[3] nou-născuții aflați la risc genetic crescut pot fi urmăriți în dinamică, ceea ce a permis obținerea unor informații științifice deosebit de utile, între care pozitivarea AAP cu mai mulți ani înainte de diagnosticarea DZ și activarea autoimunității pancreatice arareori înainte de vârsta de 6 luni, dar foarte frecvent între lunile 9 și 24 de viață.[4-6] Rata de distrugere a celulelor β este accelerată în caz de pozitivare a AAP la vârstă mică, existența unui număr mare de AAP, titru înalt al acestora, specificitate crescută și un risc genetic mare.[7] Nu în ultimul rând, screeningului pentru riscul DZ tip 1 a fost acceptat cu ușurință de părinți și bine tolerat de micuții subiecți.[2,8]

Secvența mecanismelor ce duc la distrugerea celulelor β pancreatice, având ca punct final DZ clinic manifest, a fost descrisă de multă vreme.[9] Aceasta este prezentată rezumativ în cele ce urmează:

- existența predispoziției genetice, încă de la naștere;
- agresiunea reprezentată de un factor de mediu cu rol de trigger;
- ruperea echilibrului mecanismelor imune și declanșarea autoimunității pancreatice;
- constituirea insulitei și pozitivarea markerilor umorali ai autoimunităţii, respectiv a AAP;
- reducerea progresivă a capitalului celulelor β, cu viteză mai mică sau mai mare;
- apariția anomaliilor insulinosecretorii, reprezentate de alterarea primei faze a răspunsului insulinic la testul de toleranţă la glucoză administrată intravenos, atunci când masa celulelor secretante de insulină scade la mai puțin de jumătate;
- creșterea progresivă a glicemiilor, întâi în domeniul prediabetului, apoi în cel al DZ;
- prezența manifestărilor clinice (după ce aproximativ 80-90% dintre celulele β au fost distruse);
- posibila intrare într-o fază de remisiune („lună de miere”), după inițierea insulinoterapiei, când nevoia de insulină exogenă scade mult.

Plecând de la această succesiune, la ora actuală se consideră că DZ parcurge următoarele stadii evolutive:[10-12]

1. Stadiul etiologic, caracterizat prin existența predispoziției genetice, fond pe care, la un moment dat, intervine o infecție enterovirusală. În anumite circumstanțe, ca de exemplu durată prelungită, infecția poate activa autoimunitatea pancreatică prin mecanisme insuficient cunoscute. Urmează pozitivarea primului AAP, care diferă în funcție de riscul genetic particular al subiectului și care reprezintă un biomarker valoros al procesului autoimun ce se derulează în pancreas. Dată fiind rata mică de progresie, acesta nu este considerat un stadiu propriu-zis al DZ tip 1, ci reprezintă, mai degrabă, un indiciu al unui risc crescut pentru îmbolnăvire.
2. Stadiul 1 al DZ tip 1 debutează odată cu pozitivarea celui de-al doilea AAP. Persoana în cauză are normoglicemie și este, bineînțeles, asimptomatică.
3. Stadiul 2 se caracterizează, în plus față de precedentul, prin instalarea disfuncției β-celulare, ce determină disglicemie, respectiv alterarea glicemiei à jeun, scăderea toleranței la glucoză sau creșterea HbA_{1c} cu ≥ 10%. Simptomele sunt, în continuare, absente.
4. Stadiul 3 începe atunci când hiperglicemia este patentă, depășind pragul de diagnostic pentru DZ, conform criteriilor în vigoare. AAP sunt, de regulă, pozitivi, dar există situații în care ei se

negativează, chiar și înainte de începerea stadiului. Peptidul C nu are valori foarte scăzute. Simptomele pot fi prezente sau absente, dar insulinoterapia este necesară.

5. Stadiul 4 include pacienții cu durată îndelungată de evoluție, la care peptidul C scade foarte mult. Cetoacidoza este o complicație relativ frecventă, mai ales în prezența unor condiții favorizante.

Ghidul Societății Internaționale pentru Diabet Pediatric (ISPAD) consideră că, pentru a realiza o descriere mai exacta a evoluției pacienților, stadiile 2 și 3 ar trebui împărțite în câte două substadii, după cum urmează:[13]

- Stadiul 2a - subiecți la care valorile glicemice sunt mai apropiate de normoglicemie;
- Stadiul 2b - subiecți la care valorile glicemice sunt mai apropiate de pragul pentru diagnosticul DZ (deși menționate în literatura de specialitate, stadiile 2a și 2b nu sunt clar definite, pentru o mai mare precizie fiind necesare clarificări);
- Stadiul 3a - subiecți la care se poate stabili diagnosticul de DZ pe baza criteriilor biochimice, dar la care simptomele lipsesc;
- Stadiul 3b - subiecți cu hiperglicemie patentă și cu simptome generate de aceasta (poliurie, polidipsie, scădere ponderală neexplicată), la care este necesară instituirea imediată a insulinoterapiei.

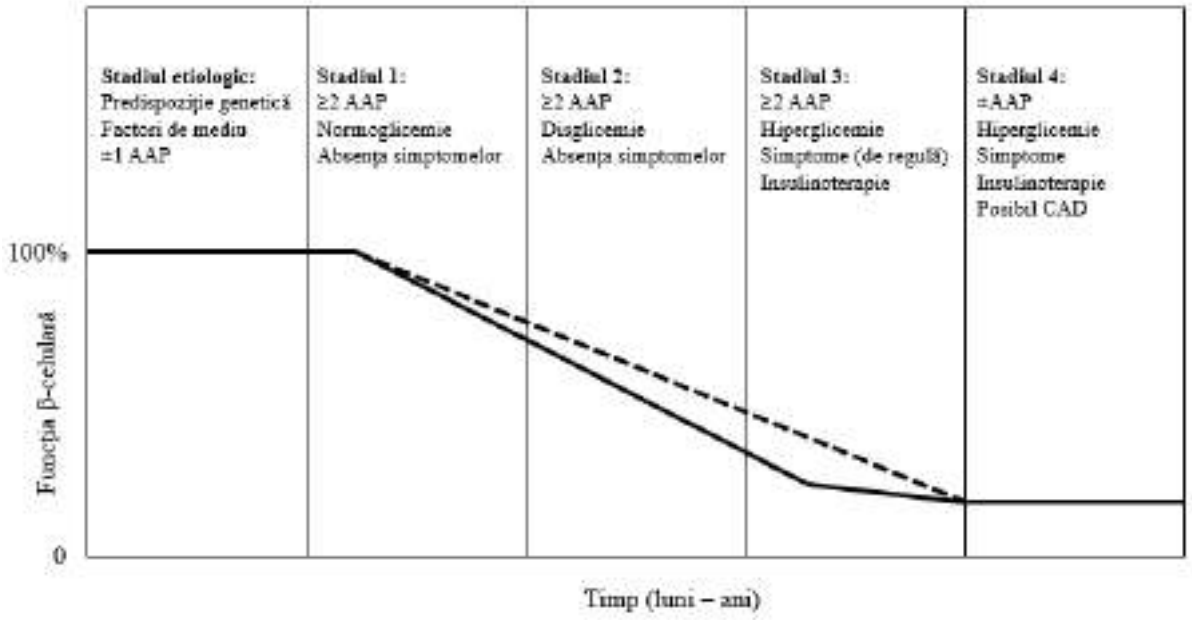
Stadiile menționate nu au doar o valoare teoretică, ci ajută la predicția apariției, în timp, a DZ tip 1, condiție esențială pentru instituirea unor eventuale măsuri de prevenție. Riscul DZ tip 1, în funcție de stadiul evolutiv, este:

- Stadiul etiologic: 0,4% la 10 ani dacă AAP sunt negativi;[14]
- Stadiul etiologic: 14,5% la 10 ani dacă un AAP este pozitiv (risc relativ mic, motiv pentru care acesta nu este un stadiu propriu-zis al DZ tip 1);[14]
- Stadiul 1: 44% la 5 ani, cu variații în funcție de numeroși factori;[10]
- Stadiul 2: 60% la 2 ani și 75% la 5 ani.[10]

În plus, riscul de a dezvolta DZ tip 1 este de 150 de ori mai mare la subiecții pozitivi pentru AAP (indiferent de numărul acestora) în comparație cu cei negativi,[15] de 9 ori mai mare la persoanele pozitive pentru mai mulți AAP decât la cele pozitive pentru un singur AAP[15] și mai mare dacă primii AAP sunt anticorpii anti-insulinici decât dacă sunt cei anti-decarboxilază a acidului glutamic.[16]

Pe baza acestor dovezi s-au putut elabora recomandări precise privind parametrii care trebuie monitorizați și cadența acestei monitorizări la subiecți cu DZ tip 1 presimptomatic.[17]

Schematic, stadiile evolutive ale DZ tip 1 pot fi reprezentate ca în figura 11.2.1.[1,9,13]



Legendă: AAP – autoanticorpi pancreatici; CAD – cetoacidoză diabetică; linia întreruptă reprezintă evoluția mai lentă în unele cazuri, mai ales la adulți.

Figura 11.2.1. Evoluția stadială a DZ tip 1

Bibliografie:

1. Akel O, Lernmark A. Autoimmune type 1 diabetes. In: Holt RIIG, Flyvbjerg A, editors. Textbook of diabetes. 6th ed. Oxford: John Wiley & Sons Ltd; 2024. p. 203–215.

2. Lernmark B, Johnson SB, Vehik K, Smith L, Ballard L, Baxter J, McLeod W, Roth R, Simell T. Enrollment experiences in a pediatric longitudinal observational study: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study. Contemp Clin Trials. 2011 Jul; 32(4):517–523. doi: 10.1016/j.cct.2011.03.009.

3. Bingley PJ, Williams AJ, Colman PG, Gellert SA, Eisenbarth G, Yu L, Perdue LH, Pierce JJ, Hilner JE, Nierras C, Akolkar B, Steffes MW; T1DGC. Measurement of islet cell antibodies in the Type 1 Diabetes Genetics Consortium: efforts to harmonize procedures among the laboratories. Clin Trials. 2010; 7(1 Suppl):S56–S64. doi: 10.1177/1740774510373496.

4. Ziegler AG, Bonifacio E; BABYDIAB-BABYDIET Study Group. Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes. Diabetologia. 2012 Jul; 55(7):1937–1943. doi: 10.1007/s00125-012-2472-x.

5. Parikka V, Näntö-Salonen K, Saarinen M, Simell T, Ilonen J, Hyöty H, Veijola R, Knip M, Simell O. Early seroconversion and rapidly increasing autoantibody concentrations predict prepubertal manifestation of type 1 diabetes in children at genetic risk. Diabetologia. 2012 Jul; 55(7):1926-1936. doi: 10.1007/s00125-012-2523-3.

6. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, Ilonen J, Lernmark Å, Hagopian WA, Rewers MJ, She JX, Simell OG, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, Bonifacio E; TEDDY Study Group. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. Diabetologia. 2015 May; 58(5):980–987. doi: 10.1007/s00125-015-3514-y.

7. Bogun MM, Bundy BN, Goland RS, Greenbaum CJ. C-peptide levels in subjects followed longitudinally before and after type 1 diabetes diagnosis in TrialNet. Diabetes Care. 2020 Aug; 43(8):1836–1842. doi: 10.2337/dc19-2288.

8. Smith LB, Lynch KF, Driscoll KA, Johnson SB; TEDDY Study Group. Parental monitoring for type 1 diabetes in genetically at-risk young children: The TEDDY study. Pediatr Diabetes. 2021 Aug; 22(5):717–728. doi: 10.1111/pedi.13173.
9. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. N Engl J Med. 1986 May 22; 314(21):1360–1368. doi: 10.1056/NEJM198605223142106.
10. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, Greenbaum CJ, Herold KC, Krischer JP, Lernmark Å, Ratner RE, Rewers MJ, Schatz DA, Skyler JS, Sosenko JM, Ziegler AG. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2015 Oct; 38(10):1964–1974. doi: 10.2337/dc15-1419.
11. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, Groop PH, Handelsman Y, Insel RA, Mathieu C, McElvaine AT, Palmer JP, Pugliese A, Schatz DA, Sosenko JM, Wilding JP, Ratner RE. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. Diabetes. 2017 Feb; 66(2):241–255. doi: 10.2337/db16-0806.
12. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of care in diabetes – 2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1; 48(Suppl 1):S27–S49. doi: 10.2237/dc25-S002.
13. Haller MJ, Bell KJ, Besser REJ, Casteels K, Couper JJ, Craig ME, Elding Larsson H, Jacobsen L, Lange K, Oron T, Sims EK, Speake C, Tosur M, Ulivi F, Ziegler AG, Wherrett DK, Marcovecchio ML. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Screening, staging, and strategies to preserve beta-cell function in children and adolescents with type 1 diabetes. Horm Res Paediatr. 2024; 97(6):529–545. doi: 10.1159/000543035.
14. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, Winkler C, Ilonen J, Veijola R, Knip M, Bonifacio E, Eisenbarth GS. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. JAMA. 2013 Jun 19; 309(23):2473–2479. doi: 10.1001/jama.2013.6285.
15. Ling Q, Lu J, Li J, Xu Q, Zhu D, Bi Y. Risk of beta-cell autoimmunity presence for progression to type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. J Autoimmun. 2018 Jan; 86:9–18. doi: 10.1016/j.jaut.2017.09.012.
16. Kwon BC, Anand V, Achenbach P, Dunne JL, Hagopian W, Hu J, Koski E, Lernmark Å, Lundgren M, Ng K, Toppari J, Veijola R, Frohnert BI; T1DI Study Group. Progression of type 1 diabetes from latency to symptomatic disease is predicted by distinct autoimmune trajectories. Nat Commun. 2022 Mar 21; 13(1):1514. doi: 10.1038/s41467-022-28909-1.
17. Phillip M, Achenbach P, Addala A, Albanese-O'Neill A, Battelino T, Bell KJ, Besser REJ, Bonifacio E, Colhoun HM, Couper JJ, Craig ME, Danne T, de Beaufort C, Dovc K, Driscoll KA, Dutta S, Ebekozien O, Larsson HE, Feiten DJ, Frohnert BI, Gabbay RA, Gallagher MP, Greenbaum CJ, Griffin KJ, Hagopian W, Haller MJ, Hendrieckx C, Hendriks E, Holt RIG, Hughes L, Ismail HM, Jacobsen LM, Johnson SB, Kolb LE, Kordonouri O, Lange K, Lash RW, Lernmark Å, Libman I, Lundgren M, Maahs DM, Marcovecchio ML, Mathieu C, Miller KM, O'Donnell HK, Oron T, Patil SP, Pop-Busui R, Rewers MJ, Rich SS, Schatz DA, Schulman-Rosenbaum R, Simmons KM, Sims EK, Skyler JS, Smith LB, Speake C, Steck AK, Thomas NPB, Tonyushkina KN, Veijola R, Wentworth JM, Wherrett DK, Wood JR, Ziegler AG, DiMeglio LA. Consensus guidance for monitoring individuals with islet autoantibody-positive pre-stage 3 type 1 diabetes. Diabetologia. 2024 Sep; 67(9):1731–1759. doi: 10.1007/s00125-024-06205-5.

Capitolul 11.3. Prezentare clinică

Adrian Vlad

Tabloul clinic inițial al pacientului cu diabet zaharat (DZ) este foarte polimorf, ceea ce face ca diagnosticul să fie, de multe ori, dificil de intuit doar pe baza simptomatologiei. La un capăt al spectrului se află debutul prin complicații acute metabolice, cu simptome foarte zgomotoase, iar la celălalt se situează pacientul asimptomatic. Între aceste două extreme, tabloul clinic poate îmbrăca diferite grade de severitate.[1]

În ce privește DZ tip 1, situația este, oarecum, mai simplă, în sensul că, dat fiind deficitul sever de insulină, simptomatologia clinică este, de regulă, severă. Și la acești pacienți, însă, prezentarea nu este întotdeauna tipică.[1]

Cele mai frecvent întâlnite simptome sunt poliuria, polidipsia indusă de sete și polifagia, la care se adaugă oboseala, vederea încețoșată, scăderea ponderală involuntară sau diverse infecții. În mod caracteristic, perioada de timp pe care se derulează simptomele, înainte de diagnostic, este de câteva zile sau săptămâni (mai scurtă la copii și mai lungă la adulți). Cetoacidoza diabetică, de diverse grade de severitate, reprezintă o modalitate obișnuită de prezentare inițială a pacientului cu DZ tip 1.[1]

Poliuria este primul simptom, pe care, de multe ori, pacienții îl consideră în mod eronat ca fiind secundar polidipsiei. Ea este determinată de diureza osmotică prin hiperglicemie, știut fiind că pragul renal al glicozuriei este cuprins între 110 și 250 mg/dl, cu o valoare medie de aproximativ 200 mg/dl.[2] Anamnestic, poliuria este sugerată de frecvența crescută a emisiilor de urină. Rememorarea numărului de micțiuni pe parcursul zilei este dificilă, dar este mult mai ușor de realizat pentru perioada de noapte. La copiii mici, enurezisul nocturn consecutiv poliuriei poate fi primul semn sesizat. Prezența sa obligă la efectuarea unui examen de urină ca test de screening și, dacă se evidențiază glicozurie, continuarea cu investigații suplimentare în vederea diagnosticării DZ tip 1.[1]

Setea, secundară deshidratării induse de poliurie, poate fi foarte intensă. Ea determină ingestia unor cantități mari sau foarte mari de lichide, ceea ce atrage atenția pacienților sau, în cazul copiilor, părinților acestora. De multe ori se consumă băuturi carbogazoase, cu conținut de zahăr, accentuându-se astfel hiperglicemia și simptomele determinate de aceasta.[1]

Polifagia este, de multe ori, un simptom sesizat de pacient, dar, în mod paradoxal, ea se asociază cu scădere în greutate.[3]

Oboseala și senzația de slăbiciune sunt urmarea pierderii de masă musculară consecutivă stării hipercatabolice (insulina este un hormon anabolic binecunoscut), hipovolemiei și hipopotasemiei frecvent asociate. Tulburările electrolitice pot produce și crampe musculare.[1]

Vederea încețoșată este cauzată de creșterea importantă a osmolarității sângelui, secundară hiperglicemiei, petrecută într-un interval relativ scurt de timp, care se repercută asupra cristalinului și corpului vitros. Glucoza și metaboliții săi determină tumefierea osmotică a cristalinului, afectând capacitatea sa de refracție.[4] Este un simptom des întâlnit la momentul diagnosticului DZ tip 1, se poate accentua prin scăderea terapeutică rapidă a glicemiei și este, de regulă, reversibil. Este bine ca pacienții să cunoască aceste aspecte, pentru a nu își confecționa inutil ochelari și pentru a nu considera că au deja retinopatie.[1]

Scăderea ponderală neexplicată altfel este un simptom ce trădează deficitul sever de insulină. Este dată de reducerea masei musculare și grăsoase, dar și de deshidratare.[5] Obținerea informațiilor privind evoluția ponderală a pacienților constituie o componentă importantă a anamnezei. Absența scăderii în greutate nu exclude diagnosticul de DZ tip 1, fiind întâlnită la cazurile la care hiperglicemia s-a instalat foarte rapid.[1]

Expunerea leucocitelor la concentrații mari ale glucozei afectează, între altele, funcția lor fagocitară.[6] Împreună cu alte modificări ale sistemului imun, aceasta explică incidența crescută a

infecțiilor bacteriene și fungice (nu și virusale) la pacienții cu DZ. Infecțiile trenante, mai ales în sfera genitală, îndreaptă pacientul către medicul ginecolog, urolog sau dermatolog și facilitează diagnosticul de diabet. Scenariul este asociat mai ales cu DZ tip 2, când, din cauza sărăciei simptomelor, pacienții au hiperglicemie netratată, de lungă durată. Totuși, și pacienții cu DZ tip 1 pot avea, la momentul diagnosticului, diverse forme de stafilococii cutanate.[7]

Cetoacidoza diabetică este consecința unui dezechilibru hormonal important, reprezentat de deficit insulinosecretor și creștere a ponderii hormonilor de contrareglare (vezi subcapitolul 20.1) și reprezintă o modalitate de debut frecventă în DZ tip 1, mai ales la copii și tineri.[8,9]

Cu toate că prezentarea clinică inițială a pacientului cu DZ tip 1 se încadrează, de cele mai multe ori, în cele prezentate anterior, există cazuri, mai ales de subiecți adulți sau vârstnici, la care simptomatologia este discretă sau chiar absentă. Acestea ridică problema diagnosticului diferențial cu alte tipuri de DZ (Tabelul 11.3.1).[1]

Pe lângă elementele prezentate anterior, anamneza și examenul fizic al pacientului cu DZ tip 1 pot aduce și alte informații utile diagnosticului, cum sunt prezența dispneei de tip Kussmaul, a unor acuze digestive sau a semnelor de deshidratare (sugestive pentru cetoacidoza diabetică), sau existența unor manifestări induse de o eventuală boală autoimună asociată (vitiligo, diaree, exoftalmie, gușă, pigmentare cutanată etc.).

Exemplul tipic al unui pacient cu DZ tip 1 la prima prezentare este: subiect tânăr (de obicei <35 de ani), normo- sau chiar subponderal, cu glicemie >360 mg/dl, având simptomatologie foarte bine exprimată, scădere ponderală involuntară, cetoză sau cetoacidoză și care asociază alte afecțiuni autoimune. În aceeste cazuri, diagnosticul de DZ tip 1 este, practic, cert.[3,10]

Niciuna dintre caracteristicile fenotipice menționate anterior nu este obligatorie în DZ de tip 1. De multe ori, tabloul clinic inițial al pacientului este atipic, punând serios problema diagnosticului tipului de DZ (Tabelul 11.3.1). În aceste circumstanțe este absolut necesară efectuarea de investigații paraclinice.

Tabelul 11.3.1. Caracteristicile clinice inițiale ale diferitelor tipuri de DZ[1,3]

Caracteristică	**DZ tip 1**	**DZ tip 2**	**DZ monogenic**
Vârstă	<30 de ani (vârf al incidenței la pubertate)	>20 de ani (frecvent)	Copil sau adult
Status ponderal	Frecvent normo- sau subpondere	Frecvent suprapondere sau obezitate	Oricare
Scădere în greutate	De obicei da	De obicei nu	Nu
Glicemie	↑↑↑	↑ / ↑↑	↑
Simptomatologie	Intensă, durată de zile/săptămâni	Variabilă, durată de luni (uneori absentă)	Discretă, durată de luni (uneori absentă)
Cetoacidoză diabetică	Frecvent da	De obicei nu	Nu
Boli autoimune asociate	Frecvent	Nu	Nu

În acest sens, Asociația Americană de Diabet (ADA) propune un algoritm care să ajute la încadrarea corectă a pacientului cu suspiciune de DZ tip 1 (Figura 1.3.1).[10]

Legendă: DZ – diabet zaharat; AAP – autoanticorpi pancreatici.

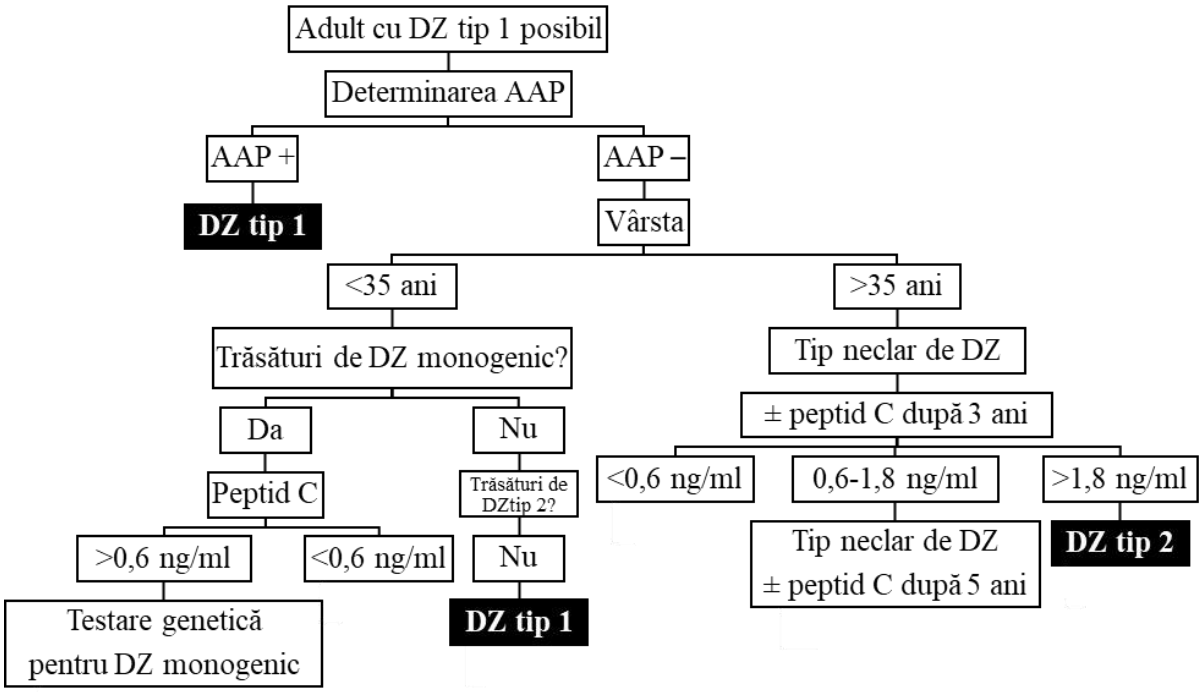


Figura 11.3.1. Algoritm pentru investigarea unui adult la care se suspicionează diagnosticul de DZ tip 1 [10]

În cazul unui pacient cu DZ tip 1 cunoscut, la controalele periodice este necesară culegerea de date (anamnestice, de examen fizic sau paraclinice) referitoare la eventuale complicații sau comorbidități (boli autoimune sau alte afecțiuni), care au survenit de la vizita precedentă. Frecvența investigațiilor este prezentată în capitolul 21. Deși DZ tip 1 se diagnostichează adeseori la subiecți tineri și complicațiile care au fost asociate în mod tradițional cu evoluția sa sunt cele microangiopate și neuropate, nu trebuie omis faptul că acest tip de DZ predispune, și el, la ateroscleroză, și că, mai ales în contextul în care progresele tehnologice facilitează ameliorarea controlului glicemic, ponderea bolilor cardio- și cerebrovasculare aterosclerotice în rândul complicațiilor cronice crește. De aceea, depistarea și tratarea factorilor de risc cardiovascular, conform ghidurilor în vigoare, trebuie să reprezinte un deziderat permanent al monitorizării și în cazul pacienților cu DZ tip 1.

Bibliografie:

1. Lim EE, Taylor R. Clinical presentation of Diabetes. In: Holt RIIG, Flyvbjerg A, editors. Textbook of diabetes. 6th ed. Oxford: John Wiley & Sons Ltd; 2024. p. 330–339.
2. Johansen K, Svendsen PA, Lørup B. Variations in renal threshold for glucose in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia. 1984 Mar; 26(3):180–182. doi: 10.1007/BF00252403.
3. Timar R, Diaconu L. Diagnosticul diabetului zaharat. In: Șerban V, editor. Tratat Român de Boli Metabolice, vol. 1. Timișoara: Editura Brumar; 2010. p. 219–227.
4. Wiemer NG, Dubbelman M, Ringens PJ, Polak BC. Measuring the refractive properties of the diabetic eye during blurred vision and hyperglycaemia using aberrometry and Scheimpflug imaging. Acta Ophthalmol. 2009 Mar; 87(2):176–182. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01212.x.

5. Liu Z, Long W, Fryburg DA, Barrett EJ. The regulation of body and skeletal muscle protein metabolism by hormones and amino acids. J Nutr. 2006 Jan; 136(1 Suppl):212S–217S. doi: 10.1093/jn/136.1.212S.
6. Turina M, Fry DE, Polk HC Jr. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. Crit Care Med. 2005 Jul; 33(7):1624–1633. doi: 10.1097/01.ccm.0000170106.61978.d8.
7. Baynes C, Caplan S, Hames P, Swift R, Poole S, Wadsworth J, Touquet R, Elkeles RS. The value of screening for diabetes in patients with skin sepsis. J R Soc Med. 1993 Mar; 86(3):148–151. doi: 10.1177/014107689308600311.
8. Fazeli Farsani S, Brodovicz K, Soleymanlou N, Marquard J, Wissinger E, Maiese BA. Incidence and prevalence of diabetic ketoacidosis (DKA) among adults with type 1 diabetes mellitus (T1D): a systematic literature review. BMJ Open. 2017 Aug 1; 7(7):e016587. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016587.
9. Dhatariya KK, Nunney I, Higgins K, Sampson MJ, Iceton G. National survey of the management of Diabetic Ketoacidosis (DKA) in the UK in 2014. Diabet Med. 2016 Feb; 33(2):252–260. doi: 10.1111/dme.12875.
10. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of care in diabetes – 2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1; 48(Suppl 1):S27–S49. doi: 10.2237/dc25-S002.

Capitolul 11.4. Management și principii de tratament

Adrian Vlad

Principiile managementului diabetului zaharat (DZ) tip 1 au suferit schimbări semnificative de-a lungul timpului. Până în urmă cu circa 100 de ani, destinul acestor pacienți (de cele mai multe ori copii și tineri) era tragic, ei decedând la scurt timp de la diagnostic, standardul terapeutic fiind regimul de înfometare, care putea doar să le prelungească viața cu câteva săptămâni.[1] Situația s-a schimbat radical odată cu administrarea pentru prima dată, în anul 1922, a injecțiilor obținute dintr-un extras pancreatic ce conținea insulină, care s-au dovedit salvatoare de vieți. Entuziasmul primilor ani de insulinoterapie, când părea că problema DZ era rezolvată, a fost curmat relativ rapid, atunci când s-a constat că terapia nu a făcut decât să transforme o afecțiune acută, cu sfârșit rapid letal, într-o suferință cronică, marcată de disconfortul injecțiilor zilnice, prezența hipoglicemiilor recurente și dezvoltarea în timp a complicațiilor cronice degenerative, care scurtau durata de viață a pacienților și îi alterau calitatea. Studiile clinice efectuate ulterior, între care rolul central îl are DCCT (Diabetes Control and Complications Trial),[2] au demonstrat că un control glicemic strict, instituit cât mai precoce, ameliorează mult prognosticul, în sensul reducerii, în primul rând, a riscului apariției și progresiei complicațiilor microangiopate și neuropate. Prin urmare, obiectivul glicemic, valabil și astăzi, s-a schimbat, urmărindu-se ca pacienților cu DZ tip 1 să li se asigure valori glicemice cât mai apropiate de normal, în condițiile unui risc minim de hipoglicemie și a unei variabilități glicemice cât mai mici.[3] Acest obiectiv este greu de atins în practică, date fiind multiplele provocări pe care le presupune insulinoterapia. Diversele dispozitive pentru măsurarea glicemiei sau pentru injectarea insulinei, care au devenit accesibile în ultimii ani, ușurează, însă, mult, managementul glicemic în DZ tip 1.[4]

Dat fiind faptul că, de regulă, sunt diagnosticați la vârste tinere, pacienții cu DZ tip 1 se confruntă mai ales cu complicații de tip microangiopat și neuropat, care, după cum am mai menționat, pot fi prevenite printr-un control bun al valorilor glicemice. În cazul acestor subiecți, cu o speranță de viață îndelungată, în multe situații foarte motivați să fie normoglicemici, ținta pentru HbA_{1c} este situată sub cea general acceptată de 7%, fiind vorba despre valori de 6,5% sau chiar 6%.[3] Pe de altă parte, acest tip de diabet presupune și un risc crescut de complicații macrovasculare, a căror apariție poate fi evitată nu atât prin reducerea glicemiilor, cât mai ales prin controlul celorlalți factori de risc pentru ateroscleroză, de multe ori asociați DZ tip 1 (vezi subcapitolul 16.2).[5,6]

Pentru atingerea țintelor glicemice propuse, tratamentul pacientului cu DZ tip 1 se bazează, pe lângă insulinoterapia corect administrată, pe un trepied reprezentat de un stil de viață sănătos, educație terapeutică și autocontrol glicemic riguros.[7]

Rezultatele cele mai bune sunt obținute atunci când asistența acestor bolnavi este asigurată de o echipă multidisciplinară. Aceasta ar trebui să includă, pe lângă diabetologul/endocrinologul care o coordonează, alți medici (oftalmolog, nefrolog, neurolog, cardiolog, chirurg vascular, obstetrician, medic de familie etc.), precum și educator pentru diabet, nutriționist-dietetician, psiholog, asistent medical specializat, podiatru și farmacist. Componenții echipei necesită nu numai profesionalism deosebit, ci și abilitatea de a conlucra. În funcție de evoluția pacientului, unii sau alții dintre membri pot să fie direct implicați în management sau nu, după cum și locul central în echipă poate fi preluat temporar de alt medic (de ex., obstetricianul în cazul pacientei cu DZ tip 1 care naște, cardiologul în situația unui infarct acut de miocard etc.). Misiunea grupului este de asigura desfășurarea activităților complexe presupuse de diagnosticul DZ tip 1, dispensarizarea pacientului și terapia eventualelor complicații, într-un mod integrat și fluent, care să asigure un management individualizat și adecvat fiecărui caz în parte. Practica a demonstrat că funcționalitatea cea mai bună este în centrele de referință pentru DZ tip 1.[8] De la caz la caz, echipele pot fi mai restrânse, atribuțiile specialiștilor lipsă fiind preluate de către alți membri.

Insulina este vitală în DZ tip 1. Administrarea sa trebuie făcută în așa fel încât să mimeze cât mai fidel secreția fiziologică a pancreasului endocrin. Cei mai mulți dintre pacienți beneficiază de un regim de tip bazal-bolus (cu injecții multiple de insulină), respectiv de asocierea dintre un analog bazal cu administrare zilnică sau săptămânală (care nu se va întrerupe nici în situația nealimentării) și un analog prandial injectat la fiecare masă. Din ce în ce mai mulți pacienți beneficiază de sisteme de infuzie continuă a insulinei (pompe), de diverse generații (vezi subcapitolul 19.2), care, în variantele cele mai noi, conlucrează cu un senzor glicemic și au capacitatea de a reacționa la informațiile furnizate de acesta (sisteme de infuzie continuă în buclă închisă hibridă). Pompele fără tubulatură conferă, în plus, o mobilitate mai mare pacienților, fiind utile mai ales celor foarte activi fizic. Pe lângă modalitățile menționate mai sus, insulina poate fi administrată și sub forma altor regimuri, mai simple, ca de ex. în perioada de remisiune a DZ sau la subiecții la care riscurile legate de hipoglicemie depășesc cu mult beneficiile date de un control glicemic optim (cum sunt pacienții cu diverse afecțiuni aflate în stadiul final, cei care refuză autocontrolul glicemic sau care nu își însușesc informațiile elementare legate de diabet etc.). În această ultimă situație, ținta pentru HbA_{1c} este mai ridicată, urmărindu-se asigurarea unei calități bune a vieții, prin absența hipoglicemiilor și a simptomelor date de hiperglicemie.[3]

Optimizarea stilului de viață este o componentă de bază a managementului oricărui tip de DZ. Ea cuprinde intervenția medicală nutrițională, activitatea fizică, renunțarea la fumat și limitarea consumului de alcool.[9] Principalele informații privind stilul de viață în DZ sunt prezentate în capitolul 17, în cele ce urmează urmând să punctăm doar câteva aspecte referitoare la alimentație și la activitatea fizică.

Intervenția medicală nutrițională (subcapitolul 17.1) urmăreşte obținerea şi/sau menţinerea unei greutăți ideale, existența unei stări de nutriție adecvate, atingerea țintelor glicemice, lipidice și tensionale individualizate, evitarea hipo- sau hiperglicemiilor și prevenirea complicațiilor cronice. În general, un pacient cu DZ tip 1 trebuie să respecte principiile de alimentație sănătoasă adecvate pentru o persoană sănătoasă. Bineînțeles, dieta se particularizează în funcție de caracteristicile și preferințele fiecărui caz. Dintre recomandările referitoare la glucide, menționăm aici încurajarea consumului de alimente cu indice glicemic scăzut și, mai ales, numărătoarea glucidelor la fiecare masă, însoțită de administrarea unui bolus corespunzător de insulină prandială.[9,10] În acest sens, tehnologia este de mare folos pacienților, prin aplicațiile care ajută la estimarea conținutului în carbohidrați al meselor, funcția „Bolus Wizard" din meniul pompelor, posibilitatea administrării insulinei prandiale ca bolus extins sau dual sau autocorecțiile pe care sistemele de infuzie în buclă închisă hibridă le efectuează, în funcție de evoluția postprandială a glicemiei (vezi capitolul 19).

Referitor la activitatea fizică în DZ tip 1 (subcapitolul 17.2), menționăm problema hipoglicemiilor, care poate fi soluționată prin reducerea dozelor de insulină și/sau aport suplimentar de glucide înainte și, uneori, după efort. Monitorizarea atentă a glicemiei în această perioadă, mai ales cu ajutorul senzorilor, precum și sistemele de infuzie în buclă închisă hibridă, oferă pacienților posibilitatea efectuării activității fizice (chiar și a sportului de performanță) în condiții de deplină siguranță.[11]

Educaţia terapeutică este o altă componentă importantă a managementului pacientului cu DZ tip 1, oferită de către personalul cu pregătire în acest sens (educatori pentru diabet). Ea poate fi realizată individual, în grup sau prin mass media. Obiectivele educației sunt de a transmite informații medicale corecte, pe înțelesul pacientului, de a favoriza deprinderea de abilități practice (cum sunt admistrarea insulinei, numărătoarea glucidelor, gastrotehnia, îngrijirea piciorului etc.) și de a îmbunătăți anumite comportamente ale pacientului (de ex., alimentare, legate de activitatea fizică, privind orarul de somn, aderenţa la planul de dispensarizare etc.). În acest fel pacientul și/sau familia acestuia sunt încurajați să participe activ la gestionarea bolii, contribuind astfel la ameliorarea rezultatelor terapeutice.[12] Tehnicile prin care se poate realiza educația terapeutică sunt multiple: prezentări orale, conferințe, materiale educaționale scrise, informații audio-video distribuite pe căi diverse, demonstrații practice, tehnici

motivaționale etc. Educația terapeutică reprezintă o componentă a planului de management pe parcursul întregii vieți a pacientului, ea trebuind oferită în mod obligatoriu în anumite momente: la diagnostic și ulterior anual, dacă survin complicații, la schimbarea echipei medicale sau ori de câte ori este sesizată necesitatea acesteia pentru pacient.[13]

Metodele de autocontrol glicemic reprezintă un alt pilon al managementului DZ tip 1. Și ele au evoluat, mult, de-a lungul anilor. Autocontrolul a început, cu foarte mult timp în urmă, prin metode surogat de apreciere a controlului glicemic (determinarea glicozuriei și a corpilor cetonici urinari ca indicatori ai valorilor glicemice recente), a progresat prin introducerea și perfecționarea glucometrelor și a atins un nivel superior în ultimii ani prin disponibilitatea și folosirea pe scară largă a sistemelor de monitorizare continuă a glucozei, adică a senzorilor (capitolul 19). Autocontrolul oferă pacienților informații extrem de utile privind evoluția glicemiilor. În plus, senzorii au permis definirea unor noi ținte ale controlului glicemic. Nu în ultimul rând, punerea la punct a sistemelor de infuzie continuă a insulinei care își adaptează activitatea la informațiile furnizate de senzorii încorporați a permis o îmbunătățire substanțială a calității controlului glicemic în DZ tip 1.[14]

Pentru pacienții care își efectuează autocontrolul cu glucometrul, numărul minim al măsurătorilor zilnice trebuie să fie de patru (înainte de mese și la culcare), la care se adaugă o determinare glicemică noaptea, la interval nu mai mare de 2-3 săptămâni. În plus, este necesară efectuarea glicemiilor în anumite situații, cum sunt stările postprandiale, suspiciunile de hipoglicemie, activitățile sportive, zilele de boală, vacanțele școlare sau șofatul.[14]

Dispensarizarea pacientului cu DZ tip 1 presupune respectarea unui program de urmărire, în cadrul căruia membrii echipei multidisciplinare trebuie să efectueze următoarele activități:[15-17]

- examenul fizic, cu accent pe inspecția picioarelor (la fiecare vizită);
- revizuirea datelor de autocontrol glicemic (la fiecare vizită);
- ajustarea dozelor de insulină (la fiecare vizită);
- determinarea HbA1c (la 3 luni în cazul pacienților cu control glicemic nesatisfăcător și la 6 luni în cazul celor aflați în ținta terapeutică);
- screeningul clinic și paraclinic efectuat în vederea depistării retinopatiei, nefropatiei sau neuropatiei diabetice (anual);
- efectuarea electrocardiogramei (anual);
- re-educarea terapeutică (anual);
- re-evaluarea abilităților pacientului de a folosi tehnologia oferită (ori de câte ori este necesară).

În acest fel, o echipă multidisciplinară bine antrenată poate ajuta în mod substanțial orice pacient cu DZ tip 1, dar mai ales unul motivat și bine instruit, să aibă un control glicemic optim, astfel încât viața sa să aibă un curs cât mai apropiat de cel al unui subiect fără DZ.

Bibliografie:

1. Joslin EP. Am J Med Sci. 1915; 150:485–496.
2. Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993 Sep 30; 329(14):977–986. doi: 10.1056/NEJM199309303291401.
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 6. Glycemic goals and hypoglycemia: Standards of care in diabetes – 2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1; 48(Suppl 1):S128–S145. doi: 10.2337/dc25-S006.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 7. Diabetes technology: Standards of care in diabetes – 2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1; 48(Suppl 1):S146–S166. doi: 10.2337/dc25-S007.

5. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of care in diabetes – 2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1; 48(Suppl 1):S207–S238. doi: 10.2337/dc25-S010.
6. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med. 2005 Dec 22; 353(25):2643–2653. doi: 10.1056/NEJMoa052187.
7. Barnard-Kelly KD, Holt RIG. The aims of diabetes care. In: Holt RIIG, Flyvbjerg A, editors. Textbook of diabetes. 6th ed. Oxford: John Wiley & Sons Ltd; 2024. p. 343–353.
8. Seidu S, Khunti K. The role of multidisciplinary team across primary and secondary care. In: Holt RIIG, Flyvbjerg A, editors. Textbook of diabetes. 6th ed. Oxford: John Wiley & Sons Ltd; 2024. p. 1097–1106.
9. Guja C. Managementul diabetului zaharat tip 1. In: Societatea Română de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice. Federația Română de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice. Ghid de management al diabetului zaharat p. 161–167 [Internet]. 2021 [cited 2025 Jul 6]. Available from: https://societate-diabet.ro/wp-content/uploads/2021/07/Ghidul-SRDNBM-2021.pdf.
10. Guess N. Dietary management of diabetes. In: Holt RIIG, Flyvbjerg A, editors. Textbook of diabetes. 6th ed. Oxford: John Wiley & Sons Ltd; 2024. p. 368–381.
11. Cockcroft EJ, Andrews RC. Physical activities and diabetes. In: Holt RIIG, Flyvbjerg A, editors. Textbook of diabetes. 6th ed. Oxford: John Wiley & Sons Ltd; 2024. p. 382–403.
12. World Health Organization. Regional Office for Europe. Report of a WHO Working Group. Therapeutic patient education. Continuing education programmes for healthcare providers in the field of prevention of chronic diseases [Internet]. 1998. [cited 2025 Jul 6]. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/108151/9789289012980-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
13. Bala C. Educația terapeutică în diabetul zaharat. In: Societatea Română de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice. Federația Română de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice. Ghid de management al diabetului zaharat p. 188–192 [Internet]. 2021 [cited 2025 Jul 6]. Available from: https://societate-diabet.ro/wp-content/uploads/2021/07/Ghidul-SRDNBM-2021.pdf.
14. Danne T, Kordonouri O. New technologies for glucose monitoring. In: Holt RIIG, Flyvbjerg A, editors. Textbook of diabetes. 6th ed. Oxford: John Wiley & Sons Ltd; 2024. p. 444–458.
15. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 11. Chronic kidney disease and risk management: Standards of care in diabetes – 2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1; 48(Suppl 1):S239–S251. https://doi.org/10.2337/dc25-S011.
16. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 12. Retinopathy, neuropathy, and foot care: Standards of care in diabetes – 2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1; 48(Suppl 1):S252–S265. https://doi.org/10.2337/dc25-S012.
17. English E. Monitoring diabetes. In: Holt RIIG, Flyvbjerg A, editors. Textbook of diabetes. 6th ed. Oxford: John Wiley & Sons Ltd; 2024. p. 404–413.

Capitolul 11.5. Prevenția diabetului zaharat tip 1

Roxana Soare

Anul 1974 a marcat un moment istoric în înțelegerea etiopatogenezei diabetului zaharat (DZ) tip 1, când, prin punerea în evidență a anticorpilor anti-celulă insulară (ICA),[1] s-a demonstrat ceea ce se bănuia de ceva vreme, și anume că DZ tip 1 este o boală autoimună. Această observație a condus treptat la conturarea unor strategii de identificare precoce a subiecților cu risc crescut de a face această boală (predicție) și, mai important, de împiedicare/încetinire a debutului clinic la persoanele cu risc crescut (prevenție).[2]

Referitor la prevenția unei afecțiuni, în general, intervențiile aplicate precoce au eficiența cea mai ridicată. Pe de altă parte, raportul risc/beneficiu al unei asemenea metode trebuie să fie nu numai favorabil pe termen scurt şi lung, ci şi superior celui al tratamentului bolii. În cazul DZ tip 1, acurateţea predicţiei este mică în fazele precoce, ceea ce înseamnă că eventualele metode de profilaxie aplicate în această etapă trebuie să aibă cât mai puţine efecte adverse, deoarece cu siguranţă majoritatea persoanelor cărora li se adresează nu se vor îmbolnăvi niciodată. Pe de altă parte, în condițiile unui management corect, DZ tip 1 este o afecțiune cronică pe deplin gestionabilă, cu un prognostic foarte bun pe termen lung.[2]

De-a lungul anilor au fost efectuate numeroase cercetări experimentale, pe animale, precum și studii pe subiecți umani, care au testat diverse metode de prevenire a DZ tip 1. În funcție de momentul în care se intervine în raport cu stadiul evolutiv al bolii, prevenția se clasifică în primară, secundară și terțiară (Tabelul 11.5.1).[2]

Tabelul 11.5.1. Clasificarea metodelor de prevenție a DZ tip 1

Prevenție	**Subiecți eligibili**	**Rol**	**Indicație**
Primară	Persoane aflate la risc crescut de a dezvolta DZ tip 1	Prevenirea autoimunității (a apariției autoanticorpilor)	Stadiul etiologic
Secundară	Subiecți asimptomatici, cu pozitivitatea cel puțin a unui autoanticorp	Încetinirea sau stoparea distrucției progresive a celulelor β pancreatice	Stadiile 1 și 2
Terțiară	Pacienți cu DZ tip 1 clinic, fără complicații acute	Prezervarea masei de celule β pancreatice restante și/sau prelungirea, pe cât posibil, a perioadei de remisiune	Stadiul 3

11.5.1. Prevenția primară

Prevenția primară vizează, practic, întreaga populație pediatrică, întrucât momentul în care ar putea acționa factorii declanșatori nu este cunoscut.[2] Testarea genetică, prin identificarea alelelor de susceptibilitate HLA, este utilă, deoarece prezența unuia sau a mai multor asemenea haplotipuri, dar mai ales a asocierii dintre HLA-DR3.DQ2 și HLA-DR4.DQ8, semnifică un risc crescut de apariție a bolii.[3] Deși nu toți purtătorii acestor gene dezvoltă DZ tip 1, identificarea lor permite, totuși, izolarea unui subgrup vulnerabil, în special în rândul rudelor de gradul I, care ar putea beneficia de o metodă de prevenție.

Cele mai importante măsuri în prevenția primară sunt:

1. *Intervențiile nutriționale.* Deși ipotezele privind implicarea alimentației în debutul procesului autoimun din DZ tip 1 au fost intens studiate de-a lungul timpului, dovezile sunt limitate,

contradictorii sau puțin concludente din punct de vedere statistic. Principalele direcții abordate au fost:

- amânarea expuneri la gluten a nou-născuților cu risc genetic crescut (studiul BABYDIET);[4]
- alimentarea sugarilor cu formule de lapte fără cazeină hidrolizată (studiul TRIGR)[5] sau fără insulină bovină (studiul FINDIA);[6]
- suplimentarea cu acid docosahexenoic a gravidelor și a sugarilor cu risc genetic crescut;[7]
- suplimentarea cu vitamină D sau cu acizi grași omega-3 a copiilor cu risc genetic crescut (studiile DAISY și TEDDY).[8]

Cercetări recente au sugerat o potențială legătură benefică între modularea microbiotei intestinale cu pre- sau probiotice și încetinirea procesul autoimun din DZ tip 1. Administrarea unei tulpini a lactobacilului Johnsonii ar putea reprezenta, în viitor, o strategie de prevenție primară utilă, având în vedere studiile pozitive pe modele animale și primele dovezi de siguranță la oameni.[9,10]

2. *Intervențiile imunologice.* Studiile de acest fel, efectuate până în prezent, nu au dat rezultate convingătoare. Administrarea de insulină pe cale orală este sigură (prin aceea că nu determină hipoglicemii) și induce un oarecare răspuns imun.[11] Mai multe informații sunt așteptate de la studiul GPPAD-POInT, care este finalizat, rezultatele sale fiind în curs de publicare.[12]
3. *Vaccinarea anti-virusală.* Vaccinul hexavalent împotriva virusului Coxsackie B a oferit protecție împotriva procesului autoimun din DZ tip 1 pe modele animale, însă studiile la oameni sunt în stadiu incipient.[13,14] O meta-analiză recentă a sugerat că vaccinare anti-rotavirus ar putea contribui la reducerea riscului de apariție a DZ tip 1 în țările dezvoltate, unde această strategie terapeutică este mai frecventă sau accesibilă. Pentru confirmarea ipotezei sunt necesare, însă, studii de mai mare amploare.[15]

11.5.2. Prevenția secundară

În scopul de a întârzia sau chiar de a preveni debutul propriu-zis al DZ tip 1 încă din stadiile 1 și 2, cercetările din ultimele decenii s-au concentrat în principal pe modularea procesului autoimun.[16]

1. *Terapiile antigen-specifice* au rolul de a induce toleranță imună față de autoantigenele implicate în patogeneza DZ tip 1.[16] Printre cele mai importante strategii abordate se numără:

- administrarea insulinei pe cale orală, intranazală sau injectabilă, nu ca substituent terapeutic, ci ca posibil agent imunomodulator, ce a avut succes la subgrupe populaționale restrânse, dar care nu a demonstrat capacitatea de a influența semnificativ parcursul evolutiv al DZ tip 1 în stadiile preclinice;[17-19]
- vaccinurile cu decarboxilază a acidului glutamic (GAD) au un profil de siguranță bun și stimulează răspunsul imun specific, dar nu au reușit să reducă semnificativ timpul până la debutul clinic al DZ tip 1, chiar și în asociere cu vitamina D.[16,20]

Aceste rezultate, modeste de altfel, sugerează complexitatea procesului autoimun din DZ tip 1, subliniind că intervențiile limitate precum protecția metabolică nespecifică sau inducerea toleranței față de un singur antigen sunt insuficiente în încercarea de a întârzia sau de a opri evoluția naturală a bolii.

2. *Terapia imunomodulatoare nespecifică* vizează reducerea inflamației și a agresiunii autoimune în general, fără a se concentra doar pe un anume antigen.[16] Inițial a fost testată nicotinamida (un derivat al vitaminei B3, cu rol antioxidant), care a avut rezultate promițătoare în protecția celulelor β pancreatice în studii experimentale, dar nu a demonstrat beneficii semnificative în cercetările efectuate pe subiecți umani.[21,22] Ulterior, cercetările s-au concentrat pe administrarea

anticorpilor monoclonali. Dintre aceste molecule se evidențiază teplizumabul, un anticorp monoclonal umanizat anti-CD3, derivat din OKT3, care se leagă de complexul CD3 de pe suprafața limfocitelor T autoreactive. Consecința este migrarea acestora la nivel intestinal și epuizarea lor, fără a fi distruse complet. În plus, crește proporția de limfocite T reglatoare, ceea ce semnifică atenuarea procesului autoimun și încetinirea ratei de distrugere a celulelor β.[2] Cel mai recent studiu a dovedit că teplizumabul poate amâna cu circa 24 de luni debutul clinic al DZ tip 1 la subiecții aflați în stadiul 2 evolutiv (cu cel puțin 2 autoanticorpi specifici prezenți și disglicemie, dar fără manifestări clinice).[23] În urma publicării rezultatelor acestuia, Food and Drug Administration (FDA) a aprobat teplizumabul ca primă și unică terapie capabilă să întârzie progresia DZ tip 1.[24] Ulterior, Asociația Americană de Diabet (ADA) a inclus acest tratament în recomandările sale, subliniind rolul său important în prevenția secundară a DZ tip 1.[25] Protocolul terapeutic se adresează pacienților cu vârsta de minimum 8 ani și prevede administrarea teplizumabului pe cale intravenoasă, sub formă de perfuzie zilnică, pe o perioadă de 14 zile consecutive, cu creșterea progresivă a dozelor. Terapia nu este lipsită de reacții adverse, dintre care cele mai frecvente sunt limfopenia tranzitorie, rashul cutanat, cefaleea și sindromul pseudogripal. Deși rare, efectele adverse serioase sunt reprezentate de infecții severe, reactivarea virusului Epstein-Barr și toxicitate hepatică (evidențiată prin creșterea transaminazelor).[2]

Pe lângă teplizumab, au fost investigate și alte molecule potențial utile în prevenția secundară a DZ tip 1. În timp ce abataceptul (blocant al co-stimulării limfocitelor T) a demonstrat un profil de siguranță bun și o tendință nesemnificativă statistic de reducere a riscului de progresie a procesului autoimun, hidroxiclorochina (cu efecte antiinflamatoare și imunomodulatoare) nu a arătat niciun beneficiu în prevenția secundară a bolii.[2]

11.5.3. Prevenția terțiară

Pe măsură ce DZ tip 1 își urmează cursul natural, dincolo de stadiile preclinice, strategiile terapeutice se reorientează către conservarea proporției de celule β pancreatice restante, în vederea prelungirii fazei de remisiune parțială („lună de miere") și menținerii unui control glicemic cât mai bun. În această fază de „fereastră terapeutică" au fost explorate terapii variate, de la cele care încearcă modularea procesului imun până de strategii mai ambițioase de transplant celular.[16]

1. *Terapia imunomodulatoare nespecifică* rămâne pilonul principal în prevenția terțiară a DZ tip 1, fiind evaluate diverse strategii.

Anticorpii monoclonali ocupă rolul central, fiind cele mai intens studiate molecule în prevenția terțiară, cu rezultate promițătoare. La fel ca în prevenția secundară, produsul vedetă este teplizumabul care, în studiul PROTECT, a reușit încetinirea declinului funcției β-celulare. Protocolul terapeutic a constat în administrarea a două cure de tratament, de câte 12 zile consecutive, la un interval de 6 luni.[26] Cu toate rezultatele pozitive ale studiului PROTECT, administrarea teplizumabului nu este momentan recomandată în stadiul 3 al bolii. Alți anticorpi monoclonali precum otelixizumabul (anti-CD3), abataceptul (blocant al co-stimularii limfocitelor T), alefaceptul (anti-CD2) și rituximabul (anti-CD20), deși studiați în prevenția terțiară, nu reprezintă opțiuni terapeutice viabile din cauza eficienței limitate pe termen lung asupra controlului glicemic.[27]

Terapia anti-citokinică, reprezentată de anakinra și canakinumab (anti-IL1), tocilizumab (anti-IL6) sau golimumab (anti-TNFα), este concepută pentru a modula răspunsul imun sistemic atunci când agresiunea este localizată și direcționată. Din acest motiv, rezultatele au fost modeste și insuficiente.[16,27]

Globulina anti-timocitară este un agent policlonal care a fost deja utilizat în transplant și în alte boli autoimune severe. În DZ tip 1, dozele uzuale au fost ineficiente și greu tolerate, însă dozele mici,

administrate singure sau în asociere cu un factor de stimulare a coloniilor granulocitare, au întârziat deteriorarea funcției β-celulare, fără a determina o imunosupresie sistemică semnificativă.[16]

2. *Terapia celulară* recunoaște mai multe direcții.

Transplantul autolog de celule T reglatoare expandate *in vivo* are un efect imunoreglator direct asupra celulelor T autoreactive, favorizând reinstalarea toleranței față de autoantigenele pancreatice. Eficiența strategiei este, însă, modestă.[28]

Transplantul de celule stem mezenchimale, cu proprietăți antiinflamatoare și imunomodulatoare, este capabil să inhibe proliferarea limfocitelor T autoreactive și să o stimuleze pe cea a limfocitelor T reglatoare. Deși post-transplant s-a observat o creștere discretă a concentrației peptidului C, fără efecte adverse majore, rezultatele necesită validare în studii de mai mare amploare.[29]

Transplantul autolog de celule stem hematopoietice reprezintă o abordare mai agresivă, de „resetare imunologică", ce constă în ablație imunologică a limfocitelor T cu ciclofosfamidă sau globulină anti-timocit, urmată de reinfuzie de celule stem hematopoietice.[16] În ciuda unor rezultate favorabile ce au mers până la independență față de insulinoterapie, aceasta strategie terapeutică nu poate fi aplicată în practică din cauza complicațiilor severe, chiar fatale.[30,31]

Terapia celulară rămâne, deocamdată, în stadiul experimental, atât din cauza heterogenității rezultatelor, cât și din cauza efectelor adverse considerabile pe care le poate genera, care variază de la infecții severe până la imunosupresie importantă sau chiar deces.

3. Alte terapii

Terapiile metabolice și antiinflamatoare includ administrarea de alfa-1-antitripsină, atorvastatină, verapamil, imatinib, liraglutid + anti-IL2 sau sitagliptin + lansoprazol, însă efectul de conservare a funcției β-celulare s-a dovedit a fi tranzitoriu.[16]

Vaccinul BCG a fost cercetat întrucât unele date epidemiologice au sugerat potențiala sa utilitate în prevenția DZ tip 1 în stadiul 3 de evoluție. Studiile randomizate efectuate nu numai că au infirmat beneficiile, ci au sugerat chiar o tendință de deteriorare mai accelerată a celulelor β pancreatice.[16]

În concluzie, prevenția DZ tip 1 reprezintă un proiect ambițios al comunității diabetologice internaționale. Deși cercetările în domeniu datează de peste 50 de ani, progresele înregistrate nu s-au ridicat la înălțimea așteptărilor inițiale. Obstacole precum heterogenitatea DZ tip 1, patogeneza sa incomplet deslușită și lipsa unor biomarkeri genetici și serologici performanți și, în aceeași măsură, ieftini, sunt câteva explicații pentru succesele nu foarte importante care au fost obținute. Rezultatele recente, în primul rând cele date de teplizumab, precum și perspectivele oferite de terapiile combinate, adaptate profilului imunologic individual al fiecărui pacient, sunt însă dătătoare de speranță.

Bibliografie:

1. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. Lancet. 1974; 304(7892):1279–1283. doi: 10.1016/S0140-6736(74)90140-8.

2. Pande AK, Dutta D, Singla R. Prevention of type 1 diabetes: Current perspective. Indian J Endocrinol Metab. 2023; 27(4):277–285. doi: 10.4103/ijem.ijem_78_23.

3. Redondo MJ, Onengut-Gumuscu S, Gaulton KJ. Genetics of type 1 diabetes. In: Lawrence JM, Casagrande SS, Herman WH, editors. Diabetes in America [Internet]. 2023 [cited 2025 Jul 17]. Bethesda (MD): NIDDK. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK597411/.

4. Hummel S, Pflüger M, Hummel M, Bonifacio E, Ziegler AG. Primary dietary intervention study to reduce the risk of islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes. Diabetes Care. 2011; 34(6):1301–1305. doi: 10.2337/dc10-2456.

5. Writing Group for the TRIGR Study Group, Knip M, Åkerblom HK, Al Taji E, et al. Effect of hydrolyzed infant formula vs conventional formula on risk of type 1 diabetes: The TRIGR randomized clinical trial. JAMA. 2018; 319(1):38–48. doi: 10.1001/jama.2017.19826.
6. Vaarala O, Ilonen J, Ruohtula T, Pesola J, Virtanen SM, Härkönen T, et al. Removal of bovine insulin from cow's milk formula and early initiation of beta-cell autoimmunity in the FINDIA pilot study. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012; 166(7):608–614. doi: 10.1001/archpediatrics.2011.1559.
7. Chase HP, Lescheck E, Rafkin-Mervis L, et al. Nutritional Intervention to Prevent (NIP) type 1 diabetes: A pilot trial. Childhood Obes Nutr. 2009; 1(2):98–107. doi: 10.1177/1941406409333466.
8. Simpson M, Brady H, Yin X, et al. No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the DAISY study. Diabetologia. 2011; 54:2779–2788. doi: 10.1007/s00125-011-2278-2.
9. Lau K, Benitez P, Ardissone A, et al. Inhibition of type 1 diabetes correlated to a Lactobacillus johnsonii N6.2-mediated Th17 bias. J Immunol. 2011; 186(6):3538–3546. doi: 10.4049/jimmunol.1001864.
10. Kumar S, Kumar R, Rohilla L, et al. A high-potency multi-strain probiotic improves glycemic control in children with new-onset type 1 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Pediatr Diabetes. 2021; 22(7):1014–1022. doi: 10.1111/pedi.13244.
11. Bonifacio E, Ziegler A, Klingensmith G, et al. Effects of high-dose oral insulin on immune responses in children at high risk for type 1 diabetes: the Pre-POINT randomized clinical trial. JAMA. 2015; 313(15):1541–1549. doi: 10.1001/jama.2015.2928.
12. Ziegler A, Achenbach P, Berner R, et al. Oral insulin therapy for primary prevention of type 1 diabetes in infants with high genetic risk: the GPPAD-POInT study protocol. BMJ Open. 2019; 9:e028578. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028578.
13. Stone VM, Butrym M, Hankaniemi MM, et al. Coxsackievirus B vaccines prevent infection-accelerated diabetes in NOD mice. Diabetes. 2021; 70(12):2871–2878. doi: 10.2337/db21-0193.
14. Salami F, Spiliopoulos L, Maziarz M, et al. Long-term GAD-alum treatment effect on T-cell subpopulations in healthy children with multiple beta-cell autoantibodies. J Immunol Res. 2022; 2022:3532685. doi: 10.1155/2022/3532685.
15. Kosmeri C, Klapas A, Evripidou N, et al. Rotavirus vaccination protects against type 1 diabetes in children: a systematic review and meta-analysis. Vaccines (Basel). 2025; 13(1):50. doi: 10.3390/vaccines13010050.
16. Jacobsen LM, Schatz DA, Herold KC, et al. Prevention of type 1 diabetes. In: Lawrence JM, Casagrande SS, Herman WH, editors. Diabetes in America [Internet]. 2023 [cited 2025 Jul 17]. Bethesda (MD): NIDDK. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK604182/.
17. Diabetes Prevention Trial – Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2002; 346(22):1685–1691. doi: 10.1056/NEJMoa012350.
18. Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: the Diabetes Prevention Trial–Type 1. Diabetes Care. 2005; 28(5):1068–1076. doi: 10.2337/diacare.28.5.1068.
19. Harrison LC, Honeyman MC, Steele CE, et al. Pancreatic beta-cell function and immune responses to insulin after administration of intranasal insulin to humans at risk for type 1 diabetes. Diabetes Care. 2004; 27(10):2348–2355. doi: 10.2337/diacare.27.10.2348.
20. Salami F, Spiliopoulos L, Maziarz M, et al. Long-term GAD-alum treatment effect on different T-cell subpopulations in healthy children positive for multiple beta cell autoantibodies. J Immunol Res. 2022; 2022:3532685. doi: 10.1155/2022/3532685.

21. Lampeter EF, Klinghammer A, Scherbaum WA, et al. The Deutsche Nicotinamide Intervention Study: an attempt to prevent type 1 diabetes. Diabetes. 1998; 47(6):980–984. doi: 10.2337/diabetes.47.6.980.
22. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T; European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. Lancet. 2004; 363(9413):925–931. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15786-3.
23. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An Anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. N Engl J Med. 2019; 381(7):603–613. doi: 10.1056/NEJMoa1902226.
24. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first drug to delay onset of type 1 diabetes [Internet]. 2022 [cited 2025 Jul 17]. Available from: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-delay-onset-type-1-diabetes.
25. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 3. Prevention or delay of diabetes and associated comorbidities: Standards of care in diabetes – 2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1; 48(Suppl 1):S50–S58. doi: 10.2337/dc25-S003.
26. Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, et al. Teplizumab and β-cell function in newly diagnosed type 1 diabetes. N Engl J Med. 2023; 389(23):2151–2161. doi: 10.1056/NEJMoa2308743.
27. Johannesen J, Pociot F. Immunotherapy for type 1 diabetes. In: Holt RIIG, Flyvbjerg A, editors. Textbook of diabetes. 6th ed. Oxford: John Wiley & Sons Ltd; 2024. p. In: Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ, editors. Textbook of Diabetes. 5th ed. Hoboken (NJ): Wiley-Blackwell; 2024. p. 1125–1136.
28. Dong S, Hiam-Galvez KJ, Mowery CT, et al. The effect of low-dose IL-2 and Treg adoptive cell therapy in patients with type 1 diabetes. JCI Insight. 2021; 6(18):e147474. doi: 10.1172/jci.insight.147474.
29. Izadi M, Sadr Hashemi Nejad A, Moazenchi M, et al. Mesenchymal stem cell transplantation in newly diagnosed type-1 diabetes patients: a phase I/II randomized placebo-controlled clinical trial. Stem Cell Res Ther. 2022; 13(1):264. doi: 10.1186/s13287-022-02941-w.
30. Gitelman SE, Haller MJ, Schatz D. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. JAMA. 2009; 302(6):624. doi: 10.1001/jama.2009.1098.
31. D'Addio F, Valderrama Vasquez A, Ben Nasr M, et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in new-onset type 1 diabetes: a multicenter analysis. Diabetes. 2014; 63(9):3041–3046. doi: 10.2337/db14-0295.

Capitolul 11.6. Transplantul pancreatic

Andreea Herăscu

Transplantul pancreatic a fost conceput ca o procedură complementară, care să îmbunătățească succesul clinic al transplantului renal la pacienții cu boală cronică de rinichi diabetică aflată în stadiul terminal. Primul transplant simultan de pancreas și rinichi a fost efectuat la un pacient cu diabet zaharat (DZ) tip 1, în anul 1966, și a oferit independență completă față de insulină pentru 6 zile (înainte de instalarea insulinorezistenței consecutivă dozelor mari de corticoterapie și a pancreatitei de grefă prin ligaturarea canalului pancreatic).[1]

De-a lungul anilor s-au înregistrat progrese semnificative, atât în tehnicile chirurgicale, cât și în imunosupresia destinată prevenirii rejetului.[2] Deși, în prezent, este extrem de eficient în redarea independenței față de insulină, transplantul de pancreas implică riscurile unei intervenții chirurgicale majore, precum și cele ale imunosupresiei.[3]

Există mai multe tipuri de transplant pancreatic:[4]

- transplantul pancreatic izolat;
- transplantul de celule insulare;
- transplantul simultan de pancreas/celule insulare și rinichi;
- transplantul de pancreas/celule insulare efectuat ulterior transplantului renal.

11.6.1 Indicațiile, contraindicațiile și beneficiile transplantului pancreatic

Indicațiile transplantului pancreatic sunt:[1]

- pacienți cu DZ tip 1 (cu durată de evoluție, de regulă, de peste 5 ani);
- persoane cu DZ tip 2, dacă au necesar scăzut de insulină și un indice de masă corporală (IMC) <30 kg/m^2;
- HbA_{1c} >7,5-8,0%, în condițiile unui management optim al bolii;
- episoade repetate de hipoglicemie severă (≥2 episoade/an), în situația în care pacientul beneficiază de toate opțiunile terapeutice, inclusiv de pompă de insulină;
- cel puțin un episod de hipoglicemie severă în ultimul an, definit ca o valoare a glicemiei <54 mg/dl, în asociere cu cel puțin un simptom (pierdere de memorie, confuzie, modificări comportamentale, alterarea stării de conștiență, convulsii, simptome vizuale), în care persoana nu a fost capabilă să se trateze singură și care s-a rezolvat după ingestia de glucide sau administrarea de glucagon;
- pierderea simptomelor de alarmă pentru hipoglicemii, obiectivată printr-un chestionar validat;
- episoade repetate de cetoacidoză și/sau existența complicațiilor cronice severe, rapid progresive ale DZ.

În cazul pacienților eligibili pentru transplantul simultan pancreas - rinichi sau celule insulare - rinichi, se iau în considerare criteriile pentru transplantul renal.[1]

Contraindicațiile transplantului pancreatic sunt:[1]

- vârstă >60 de ani (contraindicație absolută pentru transplantul pancreatic și relativă pentru cel de celule insulare);
- IMC >30 kg/m^2 (chiar >28 kg/m^2, în cazul transplantului de pancreas);
- necesar de insulină >1 U/kg sau HbA_{1c} >10% (pentru transplantul de celule insulare);
- retinopatie diabetică proliferativă netratată;

- risc cardiovascular crescut: hipertensiunea arterială necontrolată, infarct miocardic în ultimele 6 luni, evidențierea ischemiei la testele funcționale cardiace în anul precedent, fracția de ejecție a ventriculului stâng <30%;
- istoric de malignitate (se exclude carcinomul bazo- sau spinocelular rezecat complet);
- infecții netratate (inclusiv hepatită cu virus B sau C, HIV) sau istoric de infecții oportunistice;
- prezența unei afecțiuni (inclusiv psihiatrice) care ar putea împiedica aderența pacientului la programul riguros de urmărire post-transplant.

Transplantul pancreatic, sub oricare dintre formele sale, reprezintă o procedură medicală complexă, costisitoare și greu de pus în practică. El are, însă, o serie de beneficii, dintre care menționăm:[5]

- restabilirea normoglicemiei pe termen lung, fără risc de hipoglicemie;
- ameliorarea semnificativă, la 10 ani post-transplant pancreatic, a leziunilor glomerulare asociate bolii renale diabetice;
- îmbunătățirea semnificativă a calității vieții și a speranței de viață, prin reducerea numărului evenimentelor cardiovasculare (pentru transplantul simultan pancreas – rinichi);
- îmbunătățirea funcției neurologice la 24 de luni post-transplant pancreatic;
- ameliorarea calității vieții, a neuropatiei și retinopatiei, precum și vindecarea anumitor leziuni cutanate.

11.6.2 Transplantul pancreatic izolat și transplantul de celule insulare

Transplantul pancreatic izolat și transplantul de celule insulare sunt tehnici diferite, prin care se urmărește restabilirea funcției insulinosecretorii. Studiile existente arată că ele oferă rate și durate similare de independență insulinică.[6] Totuși, valorile HbA_{1c} par să fie mai bune la pacienții cu transplant pancreatic comparativ cu cel de celule insulare.[7] De asemenea, există date care arată că un transplant pancreatic total realizat după eșecul celui de celule insulare aduce beneficii comparabile cu cele ale unui transplant pancreatic efectuat *per primam*.[1]

Transplantul pancreatic este o procedură laborioasă, cu o morbiditate și o mortalitate similară celor întâlnite la intervențiile chirurgicale majore.[1] Pe de altă parte, transplantul de celule insulare reprezintă o procedură minim invazivă, care presupune infuzia de insule Langerhans purificate în vena portă.[8] Ea necesită repetare de două sau de trei ori pentru a se obține independență față de insulină și funcționalitate pe termen lung.[9] De asemenea, pentru succesul său sunt necesare două sau mai multe grefe de la donatori.[10]

Prin urmare, atât transplantul pancreatic izolat, cât și cel de celule insulare, sunt proceduri extrem de utile, în urma cărora pacienții pot dobândi, pentru o perioadă de timp, independență față de insulinoterapie. Ele au, însă, și unele limitări, care fac ca de aceste metode să nu beneficieze toți pacienții care ar avea nevoie:[1]

- sursa și păstrarea organelor și țesuturilor (lipsa acestora afectează atât transplantul pancreatic izolat, cât și pe cel de celule insulare);
- managementul peri-procedural, incluzând îngrijirea postoperatorie, complicațiile și procesul de prindere a grefei;
- imunosupresia pe termen lung.

11.6.3 Perspective terapeutice

Pe lângă tehnicile menționate anterior, se află în stadiul de cercetare și alte metode care, în viitor, ar putea să aibă aplicabilitate practică.

Între acestea, terapia cu celule stem reprezintă un candidat promițător pentru tratamentul DZ tip 1, aceste celule având capacitatea de a se diferenția în celule β mature. Există informații conform cărora ele cresc producția endogenă de insulină, atenuând totodată parțial distrugerea autoimună a celulelor β nou formate.[11]

De asemenea, se lucrează la perfecționarea unei tehnici de încapsulare celulară, care presupune crearea unei bariere fizice alcătuită din diferite biomateriale, ce are ca scop protecția celulelor transplantate de atacul autoimun.[12]

În fine, alte metode care ar putea fi puse la punct sunt terapia cu transfer adoptiv de celule[13] și editarea genetică celulară.[14]

Bibliografie:

1. Marfil-Garza BA, Senior PA, Shapiro AMJ. Whole pancreas and islet cell transplantation. In: Holt RIIG, Flyvbjerg A, editors. Textbook of diabetes. 6th ed. Oxford: John Wiley & Sons Ltd; 2024. p. 473–491.
2. Han DJ, Sutherland DE. Pancreas transplantation. Gut Liver. 2010 Dec; 4(4):450–465. doi: 10.5009/gnl.2010.4.4.450.
3. Bellin MD, Dunn TB. Transplant strategies for type 1 diabetes: whole pancreas, islet and porcine beta cell therapies. Diabetologia. 2020 Oct; 63(10):2049–2056. doi: 10.1007/s00125-020-05184-7.
4. Kochar IS, Jain R. Pancreas transplant in type 1 diabetes mellitus: the emerging role of islet cell transplant. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2021 Jun; 26(2):86–91. doi: 10.6065/apem.2142012.006.
5. Bahar SG, Devulapally P. Pancreas transplantation. StatPearls [Internet]. 2023 [cited 2025 Jul 11]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562338/.
6. Bellin MD, Barton FB, Heitman A, Harmon JV, Kandaswamy R, Balamurugan AN, Sutherland DE, Alejandro R, Hering BJ. Potent induction immunotherapy promotes long-term insulin independence after islet transplantation in type 1 diabetes. Am J Transplant. 2012 Jun; 12(6):1576–1583. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03977.x.
7. Moassesfar S, Masharani U, Frassetto LA, Szot GL, Tavakol M, Stock PG, Posselt AM. A comparative analysis of the safety, efficacy, and cost of islet versus pancreas transplantation in nonuremic patients with type 1 diabetes. Am J Transplant. 2016 Feb; 16(2):518–526. doi: 10.1111/ajt.13536.
8. Rickels MR, Robertson RP. Pancreatic islet transplantation in humans: Recent progress and future directions. Endocr Rev. 2019 Apr 1; 40(2):631–668. doi: 10.1210/er.2018-00154.
9. Wojtusciszyn A, Branchereau J, Esposito L, Badet L, Buron F, Chetboun M, Kessler L, Morelon E, Berney T, Pattou F, Benhamou PY, Vantyghem MC; TREPID group. Indications for islet or pancreatic transplantation: Statement of the TREPID working group on behalf of the Société francophone du diabète (SFD), Société francaise d'endocrinologie (SFE), Société francophone de transplantation (SFT) and Société française de néphrologie- dialyse -transplantation (SFNDT). Diabetes Metab. 2019 Jun; 45(3):224–237. doi: 10.1016/j.diabet.2018.07.006.
10. Langlois A, Pinget M, Kessler L, Bouzakri K. Islet transplantation: Current limitations and challenges for successful outcomes. Cells. 2024 Oct 28; 13(21):1783. doi: 10.3390/cells13211783.
11. Godfrey KJ, Mathew B, Bulman JC, Shah O, Clement S, Gallicano GI. Stem cell-based treatments for type 1 diabetes mellitus: bone marrow, embryonic, hepatic, pancreatic and induced pluripotent stem cells. Diabet Med. 2012 Jan; 29(1):14–23. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03433.x.
12. Liu Q, Chiu A, Wang L, An D, Li W, Chen EY, Zhang Y, Pardo Y, McDonough SP, Liu L, Liu WF, Chen J, Ma M. Developing mechanically robust, triazole-zwitterionic hydrogels to mitigate foreign

body response (FBR) for islet encapsulation. Biomaterials. 2020 Feb; 230:119640. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.119640.
13. Bluestone JA, Buckner JH, Fitch M, Gitelman SE, Gupta S, Hellerstein MK, Herold KC, Lares A, Lee MR, Li K, Liu W, Long SA, Masiello LM, Nguyen V, Putnam AL, Rieck M, Sayre PH, Tang Q. Type 1 diabetes immunotherapy using polyclonal regulatory T cells. Sci Transl Med. 2015 Nov 25; 7(315):315ra189. doi: 10.1126/scitranslmed.aad4134.
14. Cai EP, Ishikawa Y, Zhang W, Leite NC, Li J, Hou S, Kiaf B, Hollister-Lock J, Yilmaz NK, Schiffer CA, Melton DA, Kissler S, Yi P. Genome-scale in vivo CRISPR screen identifies RNLS as a target for beta cell protection in type 1 diabetes. Nat Metab. 2020 Sep; 2(9):934–945. doi: 10.1038/s42255-020-0254-1.

Secțiunea 12. Diabetul Zaharat Tip 2

Capitolul 12.1. Etiologie și patogeneză

Andreea Gherasim, Alina Delia Popa

În etiologia DZ tip 2 sunt implicați mai mulți factori contributori: obezitatea, factorii comportamentali, stilul de viață și factorii genetici.[1] Factorii genetici sunt mai bine exprimați comparativ cu pacienții cu DZ tip 1, având în vedere prezența unui risc de aproape 70% pentru DZ tip 2 la copiii care au ambii părinți cu această afecțiune.[1] Cu toate acestea, obezitatea rămâne o verigă etiopatogenică marcantă în dezvoltarea bolii, crescând riscul de 90 de ori.[1] Țesutul adipos subcutanat are o capacitate mare de stocare a lipidelor, iar recrutarea de noi celule precursoare adipoase previne expansiunea hipertrofică și protejează împotriva bolilor metabolice. Când își atinge limita de expansiune, apare obezitatea hipertrofică, inflamația și rezistența la insulină (IR).[2] Alimentația bogată în produse ultraprocesate favorizează un aport energetic cronic excesiv, contribuind la acumularea de grăsime ectopică și, implicit, la declanșarea DZ tip 2.[3]

12.1.1. Istoria naturală a diabetului zaharat tip 2

Insulinorezistența (IR) se caracterizează prin utilizarea diminuată a glucozei la nivelul țesuturilor țintă (ficat, mușchi, țesut adipos), fiind necesară o cantitate mai mare de insulină pentru a produce aceeași reducere a glicemiei spre deosebire de o persoană cu sensibilitate normală la insulină. IR la nivel hepatic se manifestă prin creșterea glicogenolizei în perioadele de post alimentar. După ingestia alimentară, IR se caracterizează prin inhibarea deficitară a producției hepatice de glucoză, determinând o scădere cu aproximativ 45% a sintezei de glicogen. IR la nivelul mușchiului scheletic se manifestă prin scăderea cu aproximativ 60% a sintezei de glicogen stimulată de insulină.[4] Prezența IR este o condiție prealabilă, dar nu suficientă pentru apariția DZ tip 2, fiind necesară și reducerea secreției de insulină de către celulele β pancreatice.[5]

Istoria naturală a DZ tip 2 a fost descrisă într-un studiu care a urmărit un grup de subiecți pentru o perioadă de 6 ani și a evaluat modificarea toleranței la glucoză în paralel cu cea a secreției de insulină prin efectuarea unui clamp euglicemic hiperinsulinemic și a TTGO.[6] S-a observat o scădere cu 29% a sensibilității la insulină în cazul participanților cu toleranță normală la glucoză și cu obezitate, și respectiv cu 57% în situația celor cu obezitate și scăderea toleranței la glucoză (STG) comparativ cu cei normoponderali cu NGT. Cu toate acestea, creșterea glicemiei a fost modestă, fiind compensată de creșterea secreției de insulină (hiperinsulinism compensator).[6] Cât timp secreția de insulină compensează rezistența la acțiunea insulinei, toleranța la glucoză este normală. În timp, secreția de insulină scade, iar glicemia postprandială și, ulterior, și cea bazală încep să crească, conducând la apariția diabetului manifest.[5] Pe măsură ce se alterează toleranța la glucoză, funcția celulelor β se deteriorează, astfel încât, în momentul diagnosticului DZ tip 2, pacientul a pierdut peste 80% din funcția celulelor β.[4,5]

12.1.2. Mecanisme patogenice

Elementele definitorii ale DZ tip 2 sunt rezistența la insulină la nivel hepatic și muscular și disfuncția celulelor β pancreatice (modelul triumviratului propus de De Fronzo) (Figura 12.1.1.).[5]

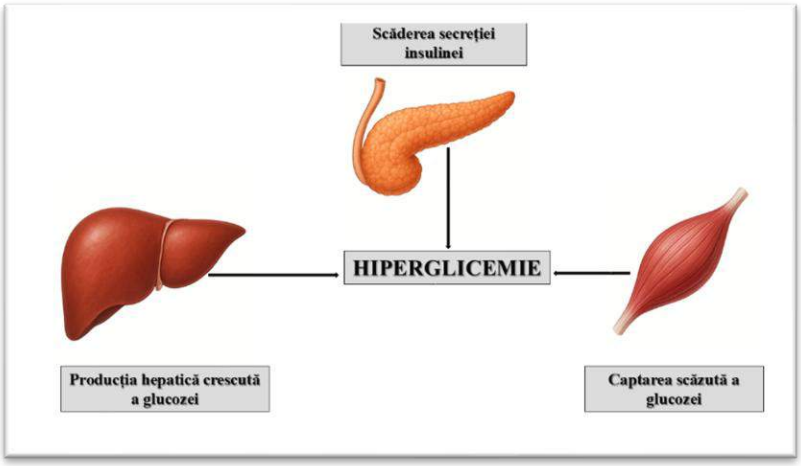


Figura 12.1.1. Patogenia DZ tip 2: modelul triumviratului

Alături de cele trei elemente ale modelul triumviratului au fost descrise și alte mecanisme, astfel încât, în prezent, sunt descrise a fi implicate 11 verigi etiopatogenice în geneza DZ tip 2 (Figura 12.1.2.).

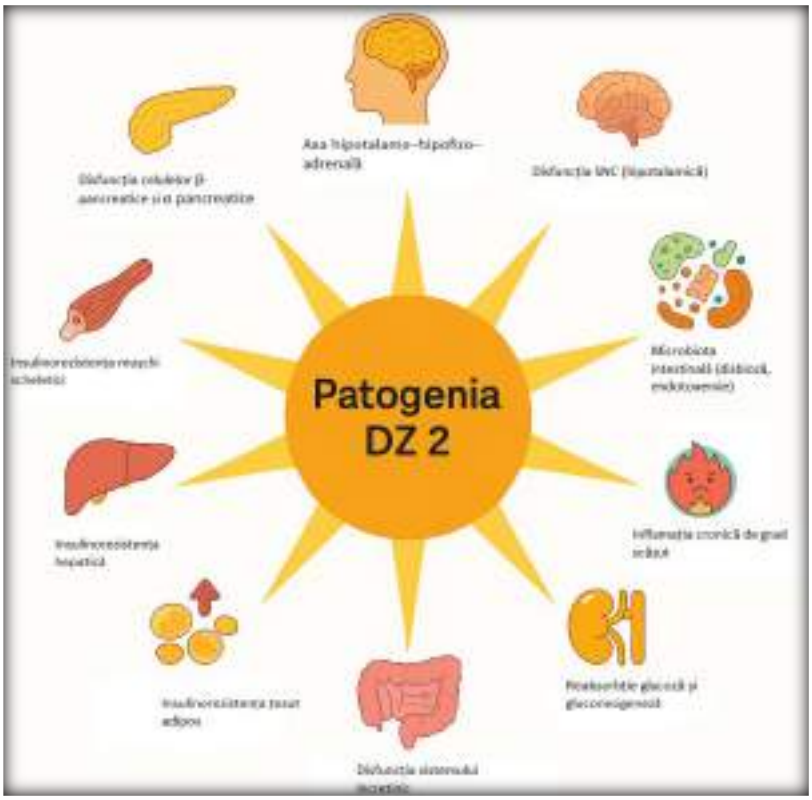


Figura 12.1.2. Mecanismele implicate în patogenia DZ 2

12.1.2.1. Disfuncția celulei β pancreatice

Ca urmare a acțiunii factorilor de mediu diabetogenici, a stresului oxidativ și a glucotoxicității sunt declanșate mecanisme genetice și epigenetice (modificări histonice, metilarea ADN-ului, microARN-uri) ce conduc la disfuncția β-celulară. Mecanismele genetice includ:

- transdiferențierea - conversia în alte tipuri celulare, de exemplu α sau γ;
- dediferențierea - revenirea celulelor β la un stadiu progenitor ca urmare a glucotoxicității cu pierderea capacității de a secreta insulină;

- activarea genelor interzise ce determină reprimarea proliferării celulelor β. Disfuncția β pancreatică este în prezent considerată un mecanism patogenic mai important decât pierderea masei celulelor β-pancreatice, incriminată în mod tradițional în geneza DZ tip 2.[7]

Factorii de mediu asociați obezității (dieta hipercalorică, hiperlipidică, sedentarismul) favorizează compromiterea integrității insulelor pancreatice. Excesul de acizi grași liberi (FFA) și hiperglicemia duc la disfuncția celulelor β prin inducerea stresului de reticul endoplasmatic și prin disfuncție mitocondrială, fenomene cunoscute ca gluco- și lipotoxicitate.[8] Acestea activează căile de răspuns la proteinele desfășurate (UPR). Se produce acumularea de proinsulină și de polipeptid amiloid al insulelor pancreatice (IAAP) ceea ce conduce la generarea de specii reactive de oxigen (ROS).[9] ROS împiedică mobilizarea calciului intracelular, determinând declanșarea mecanismelor inflamatorii locale la nivelul insulelor pancreatice prin activarea căilor proapoptotice, prin stimularea eliberării interleukinei IL-1 și prin chemotaxia macrofagelor.[10] Producerea excesivă a IAPP are ca efect acumularea de amiloid la nivelul pancreasului care prezintă un efect toxic asupra celulelor β. Acumularea de amiloid la nivel pancreatic s-a corelat cu agravarea IR evaluate prin HOMA-β.[10]

Glucolipotoxicitatea reduce expresia transportorului de glucoză tip 2 (GLUT2) care afectează semnalizarea intracelulară declanșată de glucoză, contribuind astfel la disfuncția secretorie caracteristică DZ tip 2.[4] GLUT2 este senzorul modificărilor valorilor glicemiei plasmatice la nivelul celulei β, care este implicat în stimularea secreției de insulină. Când expresia GLUT2 scade, celula β nu mai detectează creșterea glicemiei și nu mai secretă insulină, întreținând hiperglicemia.[8,10]

12.1.2.2. Insulinorezistența la nivelul mușchilor scheletici

IR la nivel muscular este responsabilă de 85-90% din deficitul de utilizare a glucozei la pacienții cu DZ tip 2.[5] La nivelul celulei musculare striate, prin legarea insulinei de receptorul de insulină se produce translocarea transportorului de glucoză tip 4 (GLUT4) din compartimentele intracelulare către membrana celulară. Aceasta conduce la absorbția glucozei ce va fi utilizată pentru sinteza glicogenului muscular.[8,11] Cauzele IR musculare sunt multiple, pornind de la defecte intracelulare în acțiunea insulinei (scăderea sintezei de glicogen, reducerea oxidării glucozei, alterarea transportului și fosforilării glucozei), la defecte ale sistemului de transducție a semnalului insulinic prin scăderea abilității insulinei de a fosforila substratul 1 al receptorului insulinei (IRS-1) pe reziduuri de tirozină.[5,8]

Acumularea de ROS în mitocondrii a fost implicată în apariția disfuncției endoteliale și în dezvoltarea IR la nivel muscular. Disfuncția mitocondrială reprezintă o stare caracterizată printr-un raport redus între producția de energie și respirația la nivel celular. Ca urmare, scade eficiența oxidării nutrienților, se reduce raportul dintre sinteza de ATP și consumul de oxigen și crește producția de ROS. Persoanele cu obezitate și cu IR au o capacitate oxidativă mai scăzută în mușchiul scheletic și un metabolism lipidic afectat, spre deosebire de persoanele sănătoase.[12]

12.1.2.3. Insulinorezistența la nivel hepatic

Producția hepatică de glucoză (PHG) în perioada postprandială realizează menținerea glicemiei la nivele normale necesare creierului care, în condiții de post, consumă 50% din glucoza circulantă.[13] La persoanele cu DZ tip 2, rata PHG este mai crescută comparativ cu cele fără diabet (2,5 mg/kg/min *vs*. 2 mg/kg/min).[5] Creșterea ratei PHG se corelează pozitiv cu valoarea glicemiei à jeun și are loc în prezența unor concentrații crescute de 2,5 până la 3 ori ale insulinemiei à jeun. Aceasta indică o rezistență severă față de efectul supresiv al insulinei asupra PHG la pacienții cu DZ tip 2.[5] Lipo- și glucotoxicitatea contribuie la creșterea PHG prin stimularea activității enzimelor implicate în gluconeogeneză (fosfoenolpiruvat carboxikinaza și piruvat carboxilaza) și în glicogenoliză (glucozo-6-fosfataza).[5,8]

12.1.2.4. Insulinorezistența la nivelul țesutului adipos

Țesutul adipos este implicat în IR în contextul obezității prin inflamație cronică de grad redus, prin lipotoxicitate și prin disfuncția celulelor adipoase. Modificările care au loc la nivelul țesutului adipos în obezitate sunt reprezentate de hipertrofia adipocitelor, infiltrarea imună (în special macrofage M1 proinflamatorii) și inducerea stresului mitocondrial și al reticulului endoplasmatic. Acestea conduc la o secreție crescută de citokine inflamatorii precum factorul de necroză tumorală alfa (TNF-α) și interleukina 6 (IL-6), care interferă cu semnalizarea insulinică prin activarea căilor JNK și JAK/STAT, precum și prin inhibarea substraturilor receptorului insulinic (IRS-1/2).[14] IR la nivelul țesutului adipos determină: inhibiția lipolizei, alterarea absorbției glucozei și creșterea eliberării acizilor grași liberi (FFA) în plasmă, chiar și în prezența unor niveluri ridicate de insulină.[8,9] Lipoliza excesivă de la nivelul țesutului adipos favorizează stresul oxidativ și lipotoxicitatea hepatică și musculară, agravând IR.[10,14]

12.1.2.5. Celulele α pancreatice

Comunicarea intrainsulară între celulele α și β are un rol important în menținerea homeostaziei glicemice. Insulina și alți produși secretați de celulele β (zincul, GABA și serotonina) inhibă secreția de glucagon. Deși, aparent paradoxal, glucagonul stimulează secreția de insulină în condiții de hiperglicemie (efectul insulinotrop al glucagonului).[15] La pacienții cu DZ tip 2, s-a constatat o creștere a concentrației glucagonului, care contribuie la menținerea hiperglicemiei prin stimularea PHG mai ales în condiții de post alimentar.[5,15] Receptorul glucagonului (GcgR) activează calea AMPc implicată în stimularea glicogenolizei și a gluconeogenezei.[16] Hiperglucagonemia este consecința scăderii masei celulelor β, a rezistenței celulelor α la insulină și a unor defecte genetice ce afectează reglarea acestuia.[15]

12.1.2.6. Sistemul incretinic.

GLP-1 (glucagon-like peptide-1) ce are ca precursor proglucagonul, este secretat în principal de celulele L din intestinul subțire și colon, dar și de celulele α pancreatice ca răspuns la aportul de glucide și lipide. GLP-1 stimulează secreția de insulină în mod dependent de glucoză, inhibă eliberarea de glucagon în hiperglicemie, încetinește golirea gastrică și inhibă apetitul prin acțiuni la nivel central. Aceste efecte contribuie la reglarea glicemiei postprandiale și explică efectul incretinic (stimularea mai importantă a secreției de insulină după administrarea orală a glucozei față de administrarea intravenoasă).[17] La nivelul pancreasului, GLP-1 acționează prin receptorul GLP-1R unde declanșează căi semnalizatoare intracelulare, care susțin secreția de insulină, supraviețuirea și regenerarea celulelor β.[17]

Efectul incretinic la pacienții cu DZ tip 2 este profund afectat fiind caracterizat printr-o scădere marcată a efectului insulinotropic al GIP și o conservare parțială a răspunsului la GLP-1[18], ceea ce duce la o secreție inadecvată de insulină și la hiperglicemie în perioada postprandială. Sinteza intra-insulară de GLP-1 este crescută, în timp ce activitatea enzimei DPP-4 este redusă, ceea ce reflectă o tentativă fiziologică de protecție a celulelor β.[4] Pierderea răspunsului insulinotropic la acțiunea polipeptidului insulinotrop dependent de glucoză (GIP) și menținerea parțială a răspunsului la GLP-1 contribuie la disfuncția precoce a celulelor β. Disfuncția incretinică implică mecanisme precum rezistența la incretine, scăderea expresiei receptorilor specifici și modificări în secreția acestora, fiind atât consecință, cât și factor de progresie a bolii.[17]

În mod fiziologic, GLP-1 inhibă secreția de glucagon prin stimularea secreției de somatostatină din celulele δ, iar GIP stimulează secreția de glucagon la niveluri scăzute de glucoză. La pacienții cu DZ tip 2, sensibilitatea la GLP-1 și GIP la nivelul celulelor α se menține. GIP stimulează secreția de glucagon chiar și la niveluri mari de glucoză, în timp ce GLP-1 continuă să suprime glucagonul. Astfel, GIP devine ineficient ca stimulent al insulinei, dar continuă să stimuleze glucagonul, ceea ce agravează hiperglicemia postprandială.[18]

12.1.2.7. Rinichiul

În mod fiziologic, rinichiul filtrează aproximativ 180 g de glucoză pe zi, care este complet reabsorbită la nivelul tubului proximal prin co-transportorii sodiu-glucoză SGLT2 (90%) și SGLT1 (10%), prevenind apariția glucozuriei. Transportul glucozei este dependent de gradientul de sodiu și implică difuzia glucozei în sânge prin GLUT2 și exportul sodiului prin pompa Na^+/K^+. În segmentele S1/S2 ale tubului proximal, raportul este de 1:1 (Na^+:glucoză), iar în S3 este de 2:1. Această reabsorbție contribuie cu mai puțin de 10% la reabsorbția totală de sodiu.[19,20] În DZ tip 2, reabsorbția glucozei devine maladaptativă. Se observă o creștere a expresiei și a activității SGLT2, ceea ce duce la conservarea excesivă a glucozei, contracarând eliminarea renală compensatorie[19].

În plus, rinichiul contribuie la hiperglicemie și prin creșterea gluconeogenezei renale, amplificată de rezistența la insulină. Activitatea crescută a enzimelor gluconeogenetice (PEPCK, G6P-ază) și pierderea răspunsului inhibitor insulinic susțin producția crescută de glucoză.[21] Astfel, rinichiul devine un organ activ în patogenia hiperglicemiei.

12.1.2.8. Sistemul nervos central

Pe lângă mecanismele clasice implicate în patogenia DZ tip 2, sistemul nervos central (SNC) și, în special, hipotalamusul au un rolul esențial în reglarea homeostaziei energetice și a celei glucidice. Hipotalamusul funcționează ca un centru de comandă care primește și procesează semnalele metabolice (insulină, leptină, glucoză, acizi grași liberi) și integrează ulterior aceste informații prin neuronii specializați AgRP (Agouti Related Protein) și POMC (proopiomelanocortină) din nucleul arcuat. Acest centru modulează producția hepatică de glucoză, secreția de insulină și captarea periferică a glucozei.[22] În cazul DZ tip 2, se dezvoltă rezistență centrală la insulină și leptină, se pierde capacitatea creierului de a suprima gluconeogeneza hepatică și de a regla eficient aportul alimentar și sațietatea, în ciuda hiperinsulinemiei compensatorii. Această rezistență este agravată de inflamația cronică de grad redus de la nivel hipotalamic, care precede uneori alterările β-celulare și contribuie la perpetuarea disfuncției metabolice.[22] Insulinorezistența la nivel hipotalamic a fost evidențiată prin studii de imagistică funcțională (fMRI, PET) care au arătat o activare hipotalamică deficitară ca răspuns la ingestia de glucoză în cazul pacienților cu obezitate, precum și un răspuns întârziat sau atenuat în regiunile implicate în reglarea apetitului, chiar în prezența unor niveluri crescute de insulină.[5]

O componentă importantă este axa intestin-creier, prin care se realizează comunicarea bidirecțională între tractul gastrointestinal, microbiotă, sistemul nervos autonom și SNC.[23] În DZ tip 2, transmiterea semnalelor din tractul gastrointestinal către SNC prin nervul vag (semnalizarea vagală aferentă) este alterată. În condiții normale, pe cale vagală se transmit informații către nucleii trunchiului cerebral (în special, către nucleul tractului solitar) despre compoziția nutrienților, despre nivelurile hormonilor intestinali (incretine precum GLP-1 și GIP) și despre starea de distensie a stomacului. De la nivelul nucleului tractului solitar se transmit semnale la nivelul hipotalamusului pentru a regla homeostazia energetică și ingestia alimentară.[5,23] În DZ tip 2, această comunicare este deficitară și hipotalamusul devine mai puțin sensibil la acțiunea GLP-1. Acest fenomen este parte a „rezistenței centrale la incretine", care afectează circuitul de feedback intestin - creier în mod disfuncțional.[23]

Mai mult decât atât, dezechilibrele în compoziția microbiotei intestinale favorizează translocarea lipopolizaharidelor (componente ale membranei celulare ale bacteriilor gram-negative) prin bariera intestinală, în circulația sistemică. Acestea pot ajunge până la nivelul SNC, unde activează microgliile, celulele imune rezidente ale creierului.[23] Ele secretă citokine proinflamatorii (cum ar fi IL-1β, TNF-α), care contribuie la instaurarea unei neuroinflamații cronice la nivel hipotalamic. Această inflamație inhibă funcționarea neuronilor POMC și AgRP responsabili de controlul apetitului, al sațietății și al metabolismului glucozei. Astfel, se conturează un cerc vicios ce conduce la hiperfagie, la întârzierea semnalelor de sațietate și la stimularea PHG ce contribuie la întreținerea hiperglicemiei.[23]

12.1.2.9. Inflamația cronică de grad scăzut

Constituie un mecanism central în patogenia DZ tip 2, reprezentând substratul proceselor metabolice și imunitare. Țesutul adipos excesiv și disfuncțional atrage macrofage proinflamatorii (fenotip M1), celule T CD8+ și alte celule imune înnăscute. Acestea încep să secrete persistent citokine proinflamatorii precum TNF-α, IL-6 și IL-1β.[24] Aceste molecule perturbă semnalizarea insulinei prin activarea căilor intracelulare JNK și IKKβ/NF-κB, care induc fosforilarea serinică a substratului receptorului de insulină (IRS), blocând astfel transducția normală a semnalului insulinic în ficat, mușchi și țesut adipos.[25,26]

În paralel, inflamația sistemică contribuie activ și la disfuncția celulelor β pancreatice. Expunerea prelungită la IL-1β induce producția de NO și stres al reticulului endoplasmatic, favorizând apoptoza celulelor β și scăderea secreției de insulină.[24] Mai mult, activarea inflamasomului NLRP3 în insulele pancreatice și secreția locală de IL-1β și IL-18 favorizează un microambient inflamator care compromite atât supraviețuirea, cât și funcționalitatea celulelor β.[24,27] Astfel, inflamația cronică de grad scăzut nu reprezintă doar o consecință a dezechilibrelor metabolice, ci un motor activ al progresiei către eșecul funcției endocrine pancreatice.

12.1.2.10. Microbiota intestinală

Microbiota intestinală are un rol esențial în homeostazia energetică, reglarea funcției imune și integritatea barierei intestinale. Dezechilibrele în compoziția și funcția microbiotei (fenomen numit disbioză) sunt implicate în patogeneza DZ tip 2 prin mecanisme multiple, incluzând endotoxemia metabolică, alterarea semnalizării insulinei și modularea secreției de incretine. La persoanele cu DZ tip 2 există modificări consistente în diversitatea și abundența speciilor bacteriene, cu scăderea bacteriilor producătoare de butirat (un acid gras esențial pentru sănătatea colonului) precum *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia spp*., și creșterea abundenței unor specii potențial patogene precum *Eggerthella spp*., *Escherichia coli* și specii de *Lactobacillus*. Aceste modificări duc la reducerea capacității de biosinteză a acizilor grași cu lanț scurt (SCFAs), la activarea căilor inflamatorii (inclusiv TLR4–NF-κB și JNK), dar și la creșterea transportului membranar al glucidelor și activarea stresului oxidativ.[4,7]

Disbioza intestinală contribuie la creșterea permeabilității epiteliale, facilitând translocarea componentelor bacteriene precum lipopolizaharidele (LPS) în circulația sistemică (fenomen denumit endotoxemie metabolică). LPS activează căi inflamatorii în organism prin intermediul receptorilor speciali TLR4 și CD14. Aceasta conduce la perturbarea semnalizării insulinei prin fosforilarea serină/treonină a substratului receptorului de insulină (IRS), ceea ce contribuie la instalarea IR. În paralel, microbiota influențează și secreția unor hormoni enteroendocrini precum GLP-1 și PYY prin intermediul receptorilor activați de SCFA (GPR41, GPR43), interferând astfel cu motilitatea gastrointestinală, secreția insulinică și sațietatea.[4,7]

12.1.2.11. Axa hipotalamo–hipofizo–adrenală (HPA)

Axa hipotalamo–hipofizo–adrenală (HPA) reprezintă componenta centrală a răspunsului neuroendocrin la stres. Activarea sa persistentă, ca răspuns la factori de stres psihologic sau metabolic, conduce la secreție crescută și susținută de cortizol care stimulează gluconeogeneza hepatică, reduce captarea periferică a glucozei și favorizează lipoliza urmată de acumularea ectopică de lipide, toate acestea alterând homeostazia glicemică.[28] În plus, hipercortizolemia afectează funcția receptorului de insulină și semnalizarea postreceptor, contribuind la instalarea rezistenței la insulină în țesuturile țintă.[28,29]

Pe lângă aceste efecte directe asupra metabolismului, creșterea concentrației serice de cortizol și stresul cronic provoacă o stare inflamatorie persistentă și disfuncții ale sistemului nervos autonom, ambele procese fiind implicate în patogeneza DZ tip 2. În mod paradoxal, cortizolul poate induce o stare de rezistență tisulară la efectele sale antiinflamatorii, ceea ce agravează inflamația cronică de grad

scăzut, un fenomen observat frecvent la persoanele cu obezitate și sindrom metabolic.[30] Mai mult, dezechilibrele circadiene ale secreției de cortizol, asociate cu tulburări de somn, stres psiho-social și depresie, contribuie la disfuncția metabolică sistemică și la epuizarea mecanismelor compensatorii ale celulelor β pancreatice.[28,31] În ansamblu, disfuncțiile axei HPA nu sunt doar adaptări la stresul cronic, ci reprezintă un factor-cheie în dezvoltarea și în progresia DZ tip 2.

Bibliografie:

1. Reed J, Bain S, Kanamarlapudi V. A Review of Current Trends with Type 2 Diabetes Epidemiology, Aetiology, Pathogenesis, Treatments and Future Perspectives. Diabetes Metab Syndr Obes. 2021 Aug 10;14:3567–602. doi: 10.2147/DMSO.S319895.
2. Nerstedt A, Smith U. The impact of cellular senescence in human adipose tissue. J Cell Commun Signal. 2023 Sep;17(3):563–573. doi: 10.1007/s12079-023-00769-4.
3. Taylor R. Understanding the cause of type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024 Sep 1;12(9):664–673. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00157-8.
4. Holt RIG, Flyvbjerg A. Textbook of Diabetes. John Wiley & Sons; 2017. Print ISBN:9781118912027 |Online ISBN:9781118924853 |DOI:10.1002/9781118924853
5. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes. 2009 Apr 1;58(4):773–795. doi: 10.2337/db09-9028.
6. Jallut D, Golay A, Munger R, Frascarolo P, Schutz Y, Jéquier E, et al. Impaired glucose tolerance and diabetes in obesity: a 6-year follow-up study of glucose metabolism. Metabolism. 1990 Oct;39(10):1068–1075. doi: 10.1016/0026-0495(90)90168-c.
7. Młynarska E, Czarnik W, Dzieża N, Jędraszak W, Majchrowicz G, Prusinowski F, et al. Type 2 Diabetes Mellitus: New Pathogenetic Mechanisms, Treatment and the Most Important Complications. Int J Mol Sci. 2025 Jan 27;26(3):1094. doi: 10.3390/ijms26031094.
8. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci. 2020 Aug 30;21(17):6275. doi: 10.3390/ijms21176275.
9. Yamamoto WR, Bone RN, Sohn P, Syed F, Reissaus CA, Mosley AL, et al. Endoplasmic reticulum stress alters ryanodine receptor function in the murine pancreatic β cell. J Biol Chem. 2019 Jan 4;294(1):168–181. doi: 10.1074/jbc.RA118.005683.
10. Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW, Hawkins MA, Ling C, Mather KJ, et al. β-cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. Diabetes Care. 2014 Jun;37(6):1751–1758. doi: 10.2337/dc14-0396.
11. Roca-Rivada A, Castelao C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Belén Crujeiras A, et al. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. PloS One. 2013;8(4):e60563. doi: 10.1371/journal.pone.0060563.
12. Sergi D, Naumovski N, Heilbronn LK, Abeywardena M, O'Callaghan N, Lionetti L, et al. Mitochondrial (Dys)function and Insulin Resistance: From Pathophysiological Molecular Mechanisms to the Impact of Diet. Front Physiol. 2019;10:532. doi: 10.3389/fphys.2019.00532.
13. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988 Dec;37(12):1595–1607. doi: 10.2337/diab.37.12.1595.
14. Popa AD, Gherasim A, Caba L, Niță O, Graur M, Mihalache L, et al. Cathelicidin: Insights into Its Impact on Metabolic Syndrome and Chronic Inflammation. Metabolites. 2024 Dec;14(12):672. doi: 10.3390/metabo14120672.
15. Caruso I, Marrano N, Biondi G, Genchi VA, D'Oria R, Sorice GP, et al. Glucagon in type 2 diabetes: Friend or foe? Diabetes Metab Res Rev. 2023 Mar;39(3):e3609. doi: 10.1002/dmrr.3609.

16. Novikoff A, Müller TD. The molecular pharmacology of glucagon agonists in diabetes and obesity. Peptides. 2023 Jul;165:171003. doi: 10.1016/j.peptides.2023.171003.
17. Nauck MA, Müller TD. Incretin hormones and type 2 diabetes. Diabetologia. 2023 Oct;66(10):1780–1795. doi: 10.1007/s00125-023-05956-x.
18. Boer GA, Holst JJ. Incretin Hormones and Type 2 Diabetes—Mechanistic Insights and Therapeutic Approaches. Biology. 2020 Dec 16; 9(12):473. doi: 10.3390/biology9120473.
19. Wright EM. SGLT2 Inhibitors: Physiology and Pharmacology. Kidney360. 2021 Dec 30;2(12):2027–2037. doi: 10.34067/KID.0002772021.
20. Xu B, Li S, Kang B, Zhou J. The current role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus management. Cardiovasc Diabetol. 2022 May 25;21(1):83. doi: 10.1186/s12933-022-01512-w.
21. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. Diabet Med J Br Diabet Assoc. 2010 Feb;27(2):136–42. doi: 10.1111/j.1464-15491.2009.02894.x.
22. Alonge KM, D'Alessio DA, Schwartz MW. Brain control of blood glucose levels: implications for the pathogenesis of type 2 diabetes. Diabetologia. 2021 Jan;64(1):5–14. doi: 10.1007/s00125-020-05293-3.
23. Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. Front Endocrinol [Internet]. 2023 Apr 21 [cited 2025 Jun 13];14. Available from: https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2023.1161521/full. doi: 10.3389/fendo.2023.1161521.
24. Pellegrini V, La Grotta R, Carreras F, Giuliani A, Sabbatinelli J, Olivieri F, et al. Inflammatory Trajectory of Type 2 Diabetes: Novel Opportunities for Early and Late Treatment. Cells. 2024 Oct 8;13(19):1662. doi: 10.3390/cells13191662.
25. Sabio G, Davis RJ. TNF and MAP kinase signalling pathways. Semin Immunol. 2014 Jun;26(3):237–245. doi: 10.1016/j.smim.2014.02.009.
26. Solinas G, Karin M. JNK1 and IKKbeta: molecular links between obesity and metabolic dysfunction. FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol. 2010 Aug;24(8):2596–2611. doi: 10.1096/fj.09-151340.
27. Eguchi K, Nagai R. Islet inflammation in type 2 diabetes and physiology. J Clin Invest. 2017 Jan 3;127(1):14–23. doi: 10.1172/JCI88877.
28. Mosili P, Mkhize BC, Sibiya NH, Ngubane PS, Khathi A. Review of the direct and indirect effects of hyperglycemia on the HPA axis in T2DM and the co-occurrence of depression. BMJ Open Diabetes Res Care. 2024 Feb 27;12(1):e003218. doi: 10.1136/bmjdrc-2022-003218.
29. Ohira M, Kawagoe N, Kameyama C, Kondou Y, Igarashi M, Ueshiba H. Association of serum cortisol with insulin secretion and plasma aldosterone with insulin resistance in untreated type 2 diabetes: a cross-sectional study. Diabetol Metab Syndr. 2025 Apr 28;17:144. doi: 10.1186/s13098-025-01706-8.
30. Silverman MN, Sternberg EM. Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction. Ann N Y Acad Sci. 2012 Jul;1261:55–63. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06633.x.
31. Joseph JJ, Golden SH. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. Ann N Y Acad Sci. 2017 Mar;1391(1):20–34. doi: 10.1111/nyas.13217.

Capitolul 12.2. Factori de risc. Prevenția diabetului zaharat tip 2

Gina Eosefina Botnariu, Laura Mihalache

Creșterea prevalenței diabetului zaharat a devenit o problemă majoră de sănătate publică, o adevărată provocare în ultimii ani pentru majoritatea sistemelor de sănătate. Morbi-mortalitatea asociată diabetului presupune costuri umane și financiare importante, fiind cauza principală de cecitate, boală renală terminală și amputații non-traumatice, concomitent cu creșterea riscului de boală cardiovasculară. Având în vedere aceste costuri majore asociate îngrijirii unei persoane cu diabet, este esențială prevenția sau întârzierea dezvoltării diabetului și a complicațiilor asociate.

12.2.1. Factorii de risc majori pentru diabetul zaharat tip 2

- Vârsta - riscul crește odată cu înaintarea în vârstă. Testarea specifică trebuie realizată începând cu vârsta de 35 de ani[1]; screening-ul trebuie luat în considerare la adulți indiferent de vârstă dacă asociază suprapondere sau obezitate și minim 1 factor de risc;
- Suprapondere sau obezitate - excesul de țesut adipos, alterarea calității acestuia, dar și dispoziția ectopică a adipozității sunt factori ce favorizează și agravează insulinorezistența, unul dintre mecanismele principale etiopatogenice în diabetul zaharat tip 2;
- Antecedentele familiale de diabet tip 2 (rude de gradul I) - predispoziție genetică mai puternică în cazul diabetului tip 2 comparativ cu tip 1; este un factor de risc nemodificabil, 60-68,8% dintre persoanele cu diabet tip 2 au cel puțin un membru al familiei cu acest diagnostic.[2] Istoricul patern este semnificativ asociat cu șanse mai mari de a avea diabet tip 2;[3]
- Antecedentele personale de prediabet (scăderea toleranței la glucoză și/sau glicemie bazală modificată);
- Femei cu istoric de diabet gestațional - unele date din literatură au arătat faptul că funcția beta-celulară este deja afectată la femeile diagnosticate cu diabet gestațional;[4,5]
- Istoricul personal de hipertensiune arterială sau dislipidemie (elemente componente ale sindromului metabolic);
- Alte condiții clinice asociate cu insulinorezistență (acanthosis nigricans, boala hepatică steatozică asociată disfuncției metabolice);
- Sindromul ovarelor polichistice - asociat frecvent cu insulinorezistență, mai accentuată la femeile ce asociază și obezitate;
- Sedentarismul;
- Aparținători ai grupurilor de minorități de anumite etnii/rase - latino-americanii, asiaticii, afro-americanii prezintă risc crescut de diabet tip 2;
- Alte grupuri cu risc crescut - persoane cu boală periodontală (există o relație bidirecțională între boala periodontală și diabet, un studiu estimând faptul că 30% dintre persoanele cu vârsta ≥30 ani evaluate într-un cabinet de medicină dentară au disglicemie nediagnosticată),[6] utilizarea anumitor medicamente (ex. glucocorticoizi, statine, diuretice tiazidice, antipsihotice de generația a doua, anumite antiretrovirale)[7,8], persoanele cu HIV (sunt la risc crescut de a dezvolta prediabet sau diabet, se recomandă în această situație utilizarea valorii glicemiei plasmatice pentru diagnostic și nu HbA1c care poate fi subestimată).[9,10]

Tabel 12.2.1 Criteriile de screening pentru diabet și prediabet la adulți asimptomatici [11]

1. Testarea trebuie luată în considerare la adulți cu suprapondere sau obezitate (IMC ≥25 kg/m^2 sau ≥23 kg/m^2 în cazul persoanelor asiatice) care au minim 1 dintre următorii factori de risc: • rude de gradul 1 cu diabet; • aparținători rase/etnii cu risc crescut (ex. africano-americani, latino-americani, asiatici-americani); • antecedente de boli cardiovasculare; • hipertensiune arterială (TA ≥130/80 mmHg sau tratament specific antihipertensiv); • HDL-colesterol <35 mg/dl (<0,9 mmol/L) și/sau trigliceride >250 mg/dl (>2,8 mmol/L); • persoane cu sindromul ovarelor polichistice; • sedentarism; • alte condiții clinice asociate cu insulinorezistența (ex. obezitatea severă, acanthosis nigricans, boala hepatică steatozică asociată disfuncției metabolice).
2. Persoanele cu prediabet (HbA1c ≥5,7%, scăderea toleranței la glucoză sau glicemie bazală modificată) trebuie testate anual.
3. Femeile cu istoric personal de diabet gestațional trebuie testate la fiecare 1-3 ani (minim).
4. În toate celelalte situații – testarea trebuie să fie realizată începând cu vârsta de 35 de ani
5. În cazul obținerii rezultatelor normale – testarea trebuie repetată la minim 3 ani interval, frecvența testărilor fiind ajustată în funcție de rezultatele inițiale și evaluarea individuală a riscului.
6. Persoane cu risc crescut care necesită monitorizare atentă: persoane cu HIV, anumite medicamente, evidențe de boală periodontală, istoric personal de pancreatită.

Evaluarea factorilor de risc și realizarea testelor de screening activ în populație se justifică în cazul diabetului tip 2 având în vedere posibilitatea existenței frecvent a unei lungi perioade asimptomatice, perioadă în care hiperglicemia favorizează apariția complicațiilor cronice degenerative. Odată realizat screening-ul corect și diagnosticat prediabetul, există strategii terapeutice eficiente ce pot întârzia/preveni evoluția către diabet zaharat tip 2.

12.2.2. Studii intervenționale de prevenție a progresiei de la prediabet la DZ tip 2

Câteva trialuri clinice randomizate au demonstrat eficiența intervențiilor comportamentale și asupra stilului de viață în prevenția sau întârzierea apariției diabetului zaharat tip 2, concomitent cu îmbunătățirea altor factori de risc cardiometabolic (ca de exemplu, valorile tensiunii arteriale, a parametrilor lipidici sau a inflamației).[12] Primele studii care au arătat că scăderea ponderală obținută prin optimizarea stilului de viață poate reduce incidența diabetului zaharat tip 2 sunt cele realizate în China, studiul Da Qing (1986-1992), în Finlanda (1993-2000), studiul Finnish DPS și SUA, studiul DPP (1996-2001).[13-15]

Cele mai puternice evidențe cu privire la prevenția diabetului tip 2 provin din studiul DPP (Diabetes Prevention Program) ce a inclus adulți cu vârsta ≥25 ani, cu suprapondere sau obezitate (IMC ≥24 kg/m^2 sau ≥22 kg/m^2 în cazul persoanelor asiatice) și prediabet (glicemie bazală modificată și/sau scăderea toleranței la glucoză). Rezultatele obținute au demonstrat faptul că intervenția intensivă asupra stilului de viață poate determina o reducere a incidenței diabetului zaharat tip 2 cu 58% pentru o perioadă de urmărire de 3 ani (p <0,001), indiferent de vârstă, gen, rasă sau etnie.[16] Persoanele incluse în DPP au fost ulterior înrolate și urmărite pe termen lung în cadrul DPPOS (U.S. Diabetes Prevention Program Outcomes Study), iar rezultatele obținute au arătat că incidența diabetului a fost redusă cu 34% la 10 ani și cu 27% la 15 ani, efect ce s-a dovedit durabil în timp, rezultatele la 21 ani demonstrând o reducere a incidenței diabetului cu 24% prin optimizarea stilului de viață versus placebo.[17-19]

Studiul Da Qing (Da Qing Diabetes Prevention Study) a examinat timp de 6 ani efectul optimizării stilului de viață la asiatici (chinezi) cu prediabet (scăderea toleranței la glucoză), iar rezultatele obținute au arătat reducerea riscului de progresie către diabet cu 51% pe perioada celor 6 ani de intervenție activă, cu 43% după 20 de ani și cu 39% pentru o perioadă de urmărire de 30 ani.[20,21]

Studiul finlandez de prevenție a diabetului DPS (Finnish Diabetes Prevention Study) a inclus persoane cu suprapondere/obezitate și prediabet (scăderea toleranței la glucoză) și a demonstrat o reducere cu 43% a riscului de progresie către diabet prin optimizarea stilului de viață la 7 ani de urmărire.[22]

12.2.3. Metode de optimizare a stilului de viață în prevenția diabetului zaharat tip 2

12.2.3.1. Intervenția nutrițională

Majoritatea studiilor de prevenție a diabetului zaharat cuprind recomandări de scădere în greutate prin intermediul unor aporturi alimentare restrictive din punct de vedere caloric si al aportului de lipide. Cu toate acestea, datele din literatură sugerează faptul că nu există un procent ideal al caloriilor obținute din macronutrienți, valabil pentru toate persoanele adulte în prevenția diabetului. Distribuția macronutrienților ca sursă de calorii trebuie stabilită individual, după evaluarea paternului alimentar actual, al preferințelor și țintelor metabolice ale fiecărei persoane.

O varietate de patern-uri alimentare și-au demonstrat eficiența în prevenția diabetului zaharat tip 2 și pot fi recomandate persoanelor cu prediabet, dieta de tip mediteranean acumulând numeroase date în acest sens.[23] Studii observaționale au arătat faptul că dietele vegetariene, dietele bazate pe alimente de origine vegetală și dieta de tip DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) sunt modele alimentare asociate cu risc redus de dezvoltare a diabetului tip 2.[24-26]

Evidențele actuale sugerează faptul că, de fapt, calitatea alimentelor consumate (evaluată prin intermediul unor indici precum HEI – healthy eating index, alternative healthy index sau scorul DASH), este de asemenea asociată cu un risc redus de apariție a diabetului tip 2, în acest caz punându-se accent pe consumul de cereale integrale, legume, nuci, fructe și vegetale, dar și pe aportul de alimente minim procesate și minim rafinate.[27-29]

În concluzie, intervenția nutrițională individualizată este strategia eficientă în reducerea valorii HbA1c și normalizarea parametrilor metabolismului glucidic la persoanele cu prediabet.

12.2.3.2. Activitatea fizică

Majoritatea studiilor publicate au arătat că activitatea fizică de intensitate moderată (de exemplu, mersul pe jos rapid) timp de 150 minute/săptămână are efecte benefice în cazul persoanelor cu prediabet. Acest tip de activitate fizică îmbunătățește sensibilitatea la insulină, determină reducerea adipozității abdominale și îmbunătățirea compoziției corporale.[30,31] Alături de activitatea fizică aerobă, antrenamentul de rezistență și-a dovedit eficiența în prevenția diabetului și poate fi inclus în programele de prevenție.[32] Astfel, la ora actuală, în toate ghidurile de prevenție este încurajată aderarea persoanelor cu risc crescut de apariție a diabetului la programe de activitate fizică ce includ atât perioade de activitate fizică aerobă, cât și exerciții de rezistență, dar și întreruperea perioadelor lungi de sedentarism prin orice metode, fiind demonstrat faptul că inclusiv modificările minore în ceea ce privește activitatea fizică pot conduce la reducerea incidenței DZ tip 2, concomitent cu beneficii care se extind dincolo de îmbunătățirea profilului glucidic (reducerea riscului cardiovascular, scăderea valorilor tensiunii arteriale, a nivelului LDL-colesterolului și trigliceridelor, reducerea necesarului de medicație specifică).[33,34]

12.2.3.3. Somnul și riscul crescut de diabet zaharat de tip 2

Ultimul raport de Consens ADA-EASD în ceea ce privește managementul hiperglicemiei aduce în prim plan rolul central al somnului în strategia terapeutică a prediabetului și diabetului zaharat tip 2, alături de alte componente ale stilului de viață.[35] Somnul modulează o varietate de procese metabolice, endocrine și cardiovasculare, putând fi caracterizat prin mai mulți parametri: cantitate, calitate și timp de desfășurare (cronotip). Există evidențe care arată o asociere în forma literei U între durata somnului

și incidența diabetului tip 2, cu riscul cel mai mic la aproximativ 7 ore de somn/zi, o durată mai lungă (>9 ore) și mai scurtă (<6 ore) de somn asociindu-se cu aproximativ 50% risc mai mare de dezvoltare a diabetului, inclusiv progresia de la prediabet la diabet tip 2.[35] Calitatea redusă a somnului este asociată cu 40-84% creștere a riscului de DZ tip 2, iar în ceea ce privește cronotipul, persoanele ce preferă perioada nocturnă (adorm târziu și se trezesc târziu) au un risc de 2,5 ori mai mare de a dezvolta diabet tip 2 comparativ cu persoanele ce preferă perioada matinală (adorm devreme și se trezesc devreme), independent de durata și calitatea somnului.[36,37] Astfel, în prevenția diabetului zaharat tip 2 se recomandă o igienă a somnului corespunzătoare, atât din punct de vedere a cantității, cât și din punct de vedere a calității și cronotipului de desfășurare.

12.2.4. Intervenția farmacologică de prevenție/întârziere a dezvoltării DZ tip 2

Numeroși agenți terapeutici au fost studiați în cadrul unor populații specifice și li s-a demonstrat efectul de reducere a incidenței diabetului (metformin, inhibitori de α-glucozidază, mono-agoniști/agoniști duali Rc GLP-1/GIP, tiazolidindione, insulina, ramipril).[38]

Studiul DPP a fost primul trial al cărui design a fost conceput pentru a evalua eficacitatea și siguranța nu doar a optimizării stilului de viață, ci și a medicației în prevenția sau întârzierea dezvoltării diabetului zaharat la persoane cu prediabet.[15] În DPP, medicamentele utilizate au fost metformin (cu efect de îmbunătățire a insulinosensibilității hepatice) și troglitazona (medicament ce face parte din grupa tiazolidindionelor, lot întrerupt în 1998 datorită datelor legate de eventuala toxicitate hepatică, iar medicamentul a fost ulterior retras din comercializare), ambele fiind testate în paralel cu optimizarea stilului de viață. Comparativ cu placebo, utilizarea ***metforminului*** a determinat reducerea incidenței diabetului cu 31% (p <0,001) la 3 ani de urmărire, în condițiile în care aderența la tratament a fost ~70%.[16] Metformin a fost mai eficient în reducerea incidenței DZ tip 2 în cazul persoanelor cu vârsta în intervalul 25-44 ani, cu IMC ≥35 kg/m^2 și la cei cu glicemie à jeun 110-125 mg/dl la includerea în studiu.

Aceleași efecte benefice ale utilizării metformin în ceea ce privește reducerea riscului de progresie către diabet au fost observate și în cadrul extensiei pe termen lung a DPP. Astfel, după o perioadă de urmărire de aproximativ 21 de ani, rezultatele din DPPOS au arătat reducerea incidenței diabetului cu 17% cu metformin versus placebo.[19] Analizele exploratorii efectuate după urmărirea pe termen lung au arătat că participanții cu glicemie à jeun mai mare la includerea în studiu (≥110 mg/dl versus 95-109 mg/dl), cei cu HbA_{1c} >6% (versus <6%) și femeile cu antecedente de diabet gestațional (versus femei fără istoric de diabet gestațional) au înregistrat o reducere mai mare a riscului de dezvoltare a diabetului tip 2 cu metformin, identificând astfel subgrupurile de participanți care ar avea cele mai mari beneficii în urma inițierii metforminului.[39]

Unele medicamente utilizate în managementul obezității (orlistat, fentermine, topiramat) au demonstrat și efect de reducere a incidenței diabetului tip 2 la persoanele cu prediabet.[40,41]

Efecte majore de reducere a progresiei către diabet tip 2 în cazul persoanelor cu risc crescut sunt demonstrate pentru clasa ***agoniștilor de Rc GLP-1***, agenți farmacologici recomandați în managementul obezității. Astfel, în cazul persoanelor adulte cu prediabet și exces ponderal (IMC ≥30 kg/m^2 sau IMC ≥27 kg/m^2 cu comorbidități), tratamentul cu liraglutid a determinat reducerea riscului de dezvoltare a diabetului tip 2 cu 80% versus placebo la 3 ani, în timp ce 69% dintre persoanele cu prediabet au revenit la status glicemic normal după 1 an de tratament.[42] Semaglutida, un alt reprezentant al clasei agoniștilor de Rc GLP-1, a demonstrat aceleași efecte benefice. Analiza rezultatelor obținute în cadrul studiilor din programul STEP (the Semaglutide Treatment Effect in People with obesity) a arătat că un număr semnificativ mai mare de participanți cu prediabet au înregistrat normalizarea

metabolismului glucidic la 68 de săptămâni de tratament cu semaglutid versus placebo (STEP 1, 84.1% vs 47.8%; STEP 3, 89.5% vs 55.0%; STEP4, 89.9% vs 70.4%; p<0,0001 în toate studiile).[43] Date mai recente au arătat că tratamentul cu tirzepatid (agonist dual de Rc GLP-1/GIP), la persoanele cu obezitate și prediabet, a determinat scăderea semnificativă și susținută a greutății, concomitent cu un risc semnificativ mai redus de progresie către diabet zaharat tip 2 versus placebo.[44]

Vitamina D a căpătat interes deosebit în ultima perioadă în prevenția diabetului tip 2. Astfel, 3 studii mari randomizate au fost concepute pentru a testa dacă administrarea de vitamina D în asociere cu optimizarea stilului de viață reduce riscul de dezvoltare a diabetului la adulți cu prediabet. Rezultatele obținute au arătat că terapia cu vitamina D determină o reducere modestă (aproape identică în cele 3 studii) a riscului de dezvoltare a diabetului comparativ cu placebo, fără a fi semnificativă statistic.[45-47] Având în vedere aspectele practice incerte ale tratamentului cu vitamina D (doza eficientă și sigură nu este cunoscută, raportul risc-beneficiu nu este determinat, loturi reduse ca număr de participanți etc), administrarea vitaminei D ca metodă de prevenție la populația cu risc crescut de dezvoltare a diabetului tip 2 nu este inclusă în ghidurile actuale. Sunt necesare studii care să definească mai bine caracteristicile populației care ar beneficia din această strategie de prevenție, precum și dozele și calea de administrare a vitaminei D în prevenție.

12.2.5. Metode chirurgicale de prevenție/întârziere a dezvoltării DZ tip 2

Intervențiile de chirurgie metabolică s-au dovedit eficiente și din punct de vedere al prevenției diabetului zaharat tip 2. Analiza rezultatelor obținute de la toți participanții din trialul de referință SOS (Swedish Obese Subjects) a arătat faptul că intervenția de chirurgie bariatrică (comparativ cu metodele de îngrijire standard) a determinat reducerea riscului de dezvoltare a diabetului zaharat tip 2 cu 96%, 84% și 78% după 2, 10 și, respectiv, 15 ani de urmărire postoperatorie.[48] Cu toate acestea, intervențiile chirurgicale nu sunt incluse în ghidurile profesionale actuale în prevenția diabetului zaharat.

12.2.6. Prevenția diabetului zaharat tip 2: mecanisme fiziopatogenice

În DPP, intervenția intensivă asupra elementelor componente ale stilului de viață a condus la reducerea în greutate, creșterea activității fizice auto-raportate și ameliorarea sensibilității la insulină și a insulinosecreției.[16,49] Reducerea incidenței DZ tip 2 în lotul cu optimizarea stilului de viață a fost în mare parte atribuibil scăderii ponderale obținute, cu 16% reducere a dezvoltării diabetului pentru fiecare 1 kg de scădere în greutate.[50] Metformin a fost semnificativ mai puțin eficient comparativ cu optimizarea stilului de viață, dar a condus la îmbunătățirea sensibilității la insulină și a răspunsului insulinic iar ~64% din efectul metforminului asupra riscului relativ de apariție a diabetului a fost atribuibil scăderii ponderale.[49,51]

Studiul DPP este unul dintre marile trialuri clinice randomizate de referință în ceea ce privește prevenția diabetului zaharat tip 2 la adulți cu risc crescut (cu prediabet) prin intervenția intensivă asupra stilului de viață, cele două obiective majore ale studiului fiind reprezentate de obținerea și menținerea unei scăderi ponderale de minim 7% prin reducerea aportului caloric cu 500-1000 calorii/zi (față de necesarul calculat pentru menținerea greutății inițiale), concomitent cu realizarea a minim 150 minute de activitate fizică de intensitate moderată/săptămână, în 3 sesiuni săptămânale de minim 10 minute.[38] Deși scăderea în greutate a fost cel mai important factor în reducerea riscului de apariție a diabetului, realizarea celui de-al doilea obiectiv, referitor la activitatea fizică, a redus incidența diabetului tip 2 cu 44%, chiar și în absența realizării obiectivului de scădere în greutate. Toți participanții la studiu au fost încurajați să atingă o scădere în greutate de minim 7% pe parcursul primelor 6 luni de intervenție intensivă asupra stilului de viață, dar rezultatele au arătat beneficii mai mari în ceea ce privește prevenția

diabetului cu o scădere în greutate mai mare, de 7-10%.[50] Ca urmare, scăderea în greutate a fost un mediator important al prevenției sau întârzierii dezvoltării diabetului tip 2, cu beneficii metabolice mai mari observate cu scăderi ponderale mai importante.

Rezultatele obținute ulterior în cadrul DPPOS (extensia pe termen lung a DPP) în ceea ce privește incidența cumulativă a diabetului zaharat au arătat faptul că efectele benefice ale celor 2 tipuri de intervenții (optimizarea stilului de viață și metformin) au rezultat în mare parte din efectul precoce din perioada activă a studiului intervențional, cu efecte adiționale de mică intensitate sau chiar absente în timpul perioadei de urmărire pe termen lung.[19]

În fiziopatogenia diabetului zaharat tip 2 este recunoscută implicarea factorilor genetici, cu o mare complexitate a variantelor genetice asociate cu riscul de DZ tip 2. Unul dintre factorii genetici cu risc crescut de DZ tip 2 este variația genei TCF7L2, efect ce a fost confirmat și la participanții din studiul DPP.[52] Important de menționat este faptul că efectele benefice ale optimizării stilului de viață și ale metforminului au fost mai importante la persoanele cu variante cu risc crescut ale TCF7L2, sugerând faptul că persoanele cu susceptibilitate genetică mai mare ar putea să aibă beneficii mai importante în urma implementării acestor strategii preventive. Analize ulterioare ale rezultatelor obținute din DPP au confirmat faptul că ambele intervenții, atât optimizarea stilului de viață cât și utilizarea metforminului, au fost eficiente în prevenție, indiferent de genotip.[53]

Rezultatele obținute din studiile intervenționale demonstrează faptul că strategiile preventive eficiente pot determina o reducere sustenabilă a incidenței diabetului zaharat tip 2 pentru o perioadă de câteva decade. Implementarea precoce a intervențiilor preventive cu scopul de a obține normalizarea metabolismului glucidic la persoane cu risc crescut reprezintă o strategie importantă în reducerea riscului de dezvoltare a diabetului zaharat tip 2.

Concluzii

- La persoanele cu prediabet, este necesară monitorizarea privind dezvoltarea diabetului tip 2 cel puțin anual, cu ajustarea frecvenței testărilor în funcție de evaluarea individuală a riscului;
- La persoanele adulte cu suprapondere sau obezitate și risc crescut de diabet tip 2, managementul ponderal cu reducerea și menținerea noii greutăți obținute reprezintă un element central al managementului, cu minimizarea progresiei hiperglicemiei și atenuarea riscului cardiovascular;
- Intervențiile de optimizare a stilului de viață rămân strategia cu raportul cost-eficiență cel mai favorabil în prevenția diabetului;
- Persoanele adulte cu exces ponderal (suprapondere sau obezitate) și risc crescut de dezvoltare a diabetului tip 2 trebuie să fie incluse într-un program intensiv de optimizare a stilului de viață pentru a atinge și menține o scădere în greutate de minim 7%, țintă atinsă prin dieta restrictivă caloric și activitate fizică ≥150 minute/săptămână, intensitate moderată;
- Intervenția nutrițională să fie realizată prin recomandarea unui model alimentar demonstrat a fi eficient în prevenția diabetului tip 2 la persoane cu prediabet, ca de exemplu modelul alimentar Mediteranean, dieta de tip DASH, dieta bazată pe alimente de origine vegetală etc, adaptat la caracteristicile individuale;
- În prevenția diabetului, metformin trebuie luat în considerare în cazul adulților cu risc crescut de diabet tip 2, în special în cazul persoanelor cu vârsta în intervalul 25-59 ani, cu IMC ≥35 kg/m^2, cu glicemie à jeun ≥110 mg/dl și HbA1c ≥6%, și la persoanele cu istoric de diabet gestațional;
- Utilizarea pe termen lung a metforminului se poate asocia cu deficit de vitamina B12; de luat în considerare evaluarea periodică a nivelului vitaminei B12 la persoanele tratate cu metformin, mai ales în prezența anemiei sau a neuropatiei periferice.

Bibliografie:

1. Chung S, Azar KMJ, Baek M, Lauderdale DS, Palaniappan LP. Reconsidering the age thresholds for type II diabetes screening in the U.S. Am J Prev Med. 2014 Oct;47(4):375-381. doi: 10.1016/j.amepre.2014.05.012.

2. Papazafiropoulou KA, Papanas N, Melidonis A, Maltezos E. Family history of type 2 diabetes: Does having a diabetic parent increase the risk? Curr Diabetes Rev. 2017;13(1):19-25. doi: 10.2174/1573399812666151022143502.

3. Wang C, Yatsuya H, Tamakoshi K, et al. Association between parental history of diabetes and the incidence of type 2 diabetes mellitus differs according to the sex of the parent and offspring's body weight: A finding from a Japanese worksite-based cohort study. Prev Med. 2015 Dec;81:49-53. doi: 10.1016/j.ypmed.2015.07.021.

4. Rottenkolber M, Ferrari U, Holland L, et al. The diabetes risk phenotype of young women with recent gestational diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Jun;100(6):E910-E918. doi: 10.1210/jc.2014-3898.

5. Rayanagoudar G, Hashi AA, ZamoraJ, Khan KS, GA Hitman, Thangaratin S. Quantification of the type 2 diabetes risk in women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of 95,750 women. Diabetologia 2016 Jul;59(7):1403-1411. doi: 10.1007/s00125-016-3927-2.

6. Herman WH, Taylor GW, Jacobson JJ, Burke R, Brown MB. Screening for prediabetes and type 2 diabetes in dental offices. J Public Health Dent. 2015;75:175-182.

7. Mansi IA, Sumithran P, Kinaan M. Risk of diabetes with statins. BMJ. 2023 May 12;381:e071727. doi: 10.1136/bmj-2022-071727.

8. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. Diabetes Care. 2004 Feb;27(2):596-601. doi: 10.2337/diacare.27.2.596.

9. Monroe AK, Glesby MJ, Brown TT. Diagnosing and managing diabetes in HIV-infected patients: current concepts. Clin Infect Dis. 2015 Feb 1;60(3):453-462. doi: 10.1093/cid/ciu779.

10. Kim PS, Woods C, Georgoff P, et al. A1c underestimates glycemia in HIV infection. Diabetes Care. 2009 Sep;32(9):1591-1593. doi: 10.2337/dc09-0177.

11. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of care in Diabetes – 2025. Diabetes Care. 2025 Jan;48(Suppl. 1):S27-S49. doi: 10.2337/dc25-S002.

12. Nathan DM, Bennett PH, Crandall JP, et al. Does diabetes prevention translate into reduced long-term vascular complications of diabetes? Diabetologia. 2019 Aug;62(8):1319-1328. doi: 10.1007/s00125-019-4928-8.

13. Pan X-R, Li G-W, Hu Y-H, et al. Effects of diet and exercise in prevention NIDDM in people with impaired glucose tolerance: The Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care. 1997 Apr;20(4):537-544. doi: 10.2337/diacare.20.4.537.

14. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2001 May 3;344(18):1343-1350. doi: 10.1056/NEJM200105033441801.

15. The Diabetes Prevention Program Research Group. The Diabetes Prevention Program: design and methods for a clinical trial in the prevention of type 2 diabetes. Diabetes Care. 1999 Apr;22(4):623-634. doi: 10.2337/diacare.22.4.623.

16. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002 Feb 7;346(6):393-403. doi: 10.1056/NEJMoa012512.

17. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet. 2009 Nov 14;374(9702):1677-1686. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61457-4.
18. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Nov;3(11):866-875. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00291-0.
19. Crandall JP, Dabelea D, Knowler WC, Nathan DM, Temprosa M, on behalf of the DPP Research Group. The Diabetes Prevention Program and Its Outcomes Study: NIDDK's Journey Into the Prevention of Type 2 Diabetes and Its Public Health Impact. Diabetes Care. 2025 Jul 1;48(7):1101-1111. doi: 10.2337/dc25-0014.
20. Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. Lancet. 2008 May 24;371(9626):1783-1789. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60766-7.
21. Gong Q, Zhang P, Wang J, et al. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Jun;7(6):452-461. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30093-2.
22. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. Lancet. 2006 Nov 11;368(9548):1673-1679. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69701-8.
23. Martin-Peláez S, Fito M, Castaner O. Mediterranean diet effects on type 2 diabetes prevention, disease progression, and related mechansims. A review. Nutrients. 2020 Jul 27;12(8):2236. doi: 10.3390/nu12082236.
24. Jardine MA, Kahleova H, Levin SM, Ali Z, Trapp CB, Barnard ND. Perspective: plant-based eating pattern for type 2 diabetes prevention and treatment: efficacy, mechanisms, and practical considerations. Adv Nutr. 2021 Dec 1;12(6):2045-2055. doi: 10.1093/advances/nmab063.
25. Lee Y, Park K. Adherence to a vegetarian diet and diabetes risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Nutrients. 2017 Jun 14;9(6):603. doi: 10.3390/nu9060603.
26. Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella G, Panagiotakos D, Giugliano D. Which diet for prevention of type 2 diabetes? A meta-analysis of prospective studies. Endocrine. 2014Sep;47(1):107-116. doi: 10.1007/s12020-014-0264-4.
27. Qian F, Liu G, Hu FB, Bhupathiraju SN, Sun Q. Association between plant-based dietary patterns and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med. 2019 Oct 1;179(10):1335-1344. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.2195.
28. Yau JW, Thor SM, Ramadas A. Nutritional strategies in prediabetes: a scoping review of recent evidence. Nutrients. 2020 Sep 29;12(10):2990. doi: 10.3390/nu12102990.
29. Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. Lancet. 2014 Jun 7;383(9933):1999-2007. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60613-9.
30. Zahalka SJ, Abushamat LA, Scalzo RL, Reusch JEB. The role of exercise in diabetes. In: Feingold KR, Ahmed SF, Aanawalt B, et wl. Editors. Endotext NCBI Booshelf. South Darnouth (MA): MDTesxt.com, 2025. PMID 31751111.
31. O'Donoghue G, Blake C, Cunningham C, Lennon O, Perrotta C. What exercise prescription is optimal to improve body composition and cardiorespiratory fitness in adults living with obesity? A network meta-analysis. Obes Rev. 2021 Feb;22(2):e13137. doi: 10.1111/obr.13137.

32. Dai X, Zhai L, Chen Q, et al. Two-year-supervised resistance training prevented diabetes incidence in people with prediabetes: a randomised control trial. Diabetes Metab Res Rev. 2019 Jul;35(5):e3143. doi: 10.1002/dmrr.3143.
33. Warburton DE, Charlesworth S, Ivey A, Netlefold L, Bredin SS. A systemaic review of the evidence for Canada′s Physiscal Activity Guidelines for Adults. Int J Behav Nutr Phys Act. 2010 May 11;7:39. doi: 10.1186/1479-5868-7-39.
34. Diabetes Prevention Program Outcomes Study Research Group; Orchard TJ, Temprosa M, Barret-Connor E, et al. Long-term effects of the Diabetes prevention Program interventions on cardiovascular risk factors: a report from de DPP Outcomes Study. Diabet Med. 2013 Jan;30(1):46-55. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03750.x.
35. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2022 Nov 1;45(11):2753-2786. doi: 10.2337/dci22-0034.
36. Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E, Thakkinstian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev. 2016 Dec;30:11-24. doi: 10.1016/j.smrv.2015.10.002.
37. Merikanto I, Lahti T, Puolijoki H, et al. Association of chronotype and sleep with cardiovascular disease and type 2 diabetes. Chronobiol Int. 2013 May;30(4):470-477. doi: 10.3109/07420528.2012.741171.
38. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 3. Prevention or delay of diabetes and associated comorbidities: Standards of care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan;48(suppl.1):S50-S58. doi: 10.2337/dc25-S002.
39. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of metformin on diabetes prevention: identification of subgroups that benefited most in the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Diabetes Care. 2019 Apr;42(4):601-608. doi: 10.2337/dc18-1970.
40. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care. 2004 Jan;27(1):155-161. doi: 10.2337/diacare.27.1.155.
41. Garvey WT, Ryan DH, Henry R, et al. Prevention of type 2 diabetes in subjects with prediabetes and metabolic syndrome treated with phentermine and topiramate extended release. Diabetes Care. 2014 Apr;37:912-921. doi: 10.2337/dc13-1518.
42. Le Roux C, Astrup A, Fujioka K, et al. SCALE Obesity Prediabetes Study Group. 3 years of liraglutide versus palcebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2017 Apr 8;389(10077):1399-1409. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30069-7.
43. Perreault L, Davies M, Frias J, et al. Changes in glucose metabolism and glycemic status with once-weekly subcutaneous semnaglutide 2.4 mg among participants with prediabetes in the STEP Program. Diabetes Care. 2022 Oct 1;45(10):2396-2405. doi: 10.2337/dc21-1785.
44. Jastreboff AM, le Roux C, Stefanski A, et al. Tirzepatide for obesity treatment and diabetes prevention. N Engl J Med. 2025 Mar 6;392(10):958-971. doi: 10.1056/NEJMoa2410819.
45. Jorde R, Sollid ST, Svartberg J, et al. Vitamin D 20,000IU per week for five years does not prevent progression from prediabetes to diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Apr;101(4):1647-1655. doi: 10.1210/jc.2015-4013.

46. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019 Aug 8;381:520-530. doi: 10.1056/NEJMoa1900906.
47. Kawahara T, Suzuki G, Mizuno S, et al. Effect of active vitamin D Treatment on development of type 2 diabetes: DPVD randomised controlled trial in Japanese population. BMJ. 2022 May;377:e066222. doi: 10.1136/bmj-2021-066222.
48. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. J Intern Med. 2013 Mar;273(3):219-234. doi: 10.1111/joim.12012.
49. The Diabetes Prevention Program Research Group. Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the Diabetes Prevention Program: effects of lifestyle intervention and metformin. Diabetes. 2005 Aug;54(8):2404-2414. doi: 10.2337/diabetes.54.8.2404.
50. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, et al.; Diabetes Prevention Program Study Group. Effects of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. Diabetes Care. 2006 Sep;29:2102-2107. doi: 10.2337/dc06-0560.
51. Lachin JM, Christophi CA, Edelstein SL, et al.; DPP Research Group. Factors associated with diabetes onset during metformin versus placebo therapy in the Diabetes Prevention program. Diabetes. 2007 Apr;56:1153-1159. doi: 10.2337/db06-0918.
52. Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. N Engl J Med. 2006 Jul 20;355:241-250. doi: 10.1056/NEJMoa062418.
53. Hivert MF, Jablonski KA, Perreault L, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Updated genetic score based on 34 confirmed type 2 diabetes loci is associated with diabetes incidence and regression to normoglycemia in the Diabetes Prevention Program. Diabetes. 2011 Apr;60:1340-1348. doi: 10.2337/db10-1119.

Capitolul 12.3. Noua clasificare a diabetului zaharat tip 2

Otilia Niță

Heterogenicitatea prezentării clinice și a progresiei bolii pentru diabetul zaharat tip 1 și tip 2 împiedică încadrarea unui pacient într-o anumită categorie, în special în momentul diagnosticului.[1] Mai mult decât atât, în cadrul aceluiași tip de diabet s-au identificat grupuri de pacienți cu caracteristici clinice variate, a căror evoluție a bolii, răspuns la tratament și risc de complicații cronice sunt diferite.[2,3]

Clasificarea diabetului este foarte importantă pentru stabilirea unei conduite terapeutice personalizate. De foarte multe ori, pacienții care nu prezintă criterii clare de diabet tip 1, diabet monogenic sau diabet secundar sunt clasificați greșit ca având diabet zaharat tip 2, întrucât măsurarea auto-anticorpilor specifici sau secvențierea genetică nu sunt disponibile de rutină. Adăugând și faptul că diabetul zaharat tip 2 reprezintă 90-95% dintre toate cazurile de diabet, încadrarea unui pacient în această categorie largă a diabetului tip 2 nu mai este suficientă pentru a stabili o strategie terapeutică individualizată, în era medicinei de precizie.

Recomandările ADA din 2025 prezintă clasificarea diabetului zaharat în patru categorii distincte: tip 1 (inclusiv LADA), tipul 2, alte tipuri specifice de diabet și diabet gestațional, menționând însă faptul că, actualmente, este în curs de reconsiderare această clasificare convențională, pe baza unor criterii genetice, metabolomice, fiziopatologice și alte caracteristici[1] și descrie diabetul zaharat tip 2 predispus la cetoză: cu caracter ereditar puternic, fără asociere cu HLA, nevoia absolută de insulinoterapie putând fi intermitentă. Acești pacienți cu diabet zaharat tip 2 prezintă decompensare metabolică la momentul diagnosticului, în mod particular indivizi aparținând unor anumite grupuri rasiale, etnice, și ancestrale (adulți Afro-Americani, Hispanici/Latino).[1]

Totodată, este stipulată importanța realizării de către profesioniștii în sănătate a faptului că, mai ales la momentul diagnosticului, clasificarea diabetului nu este întotdeauna exactă, un procent de până la 40% dintre pacienții cu diabet zaharat tip 1 nou diagnosticat fiind încadrați greșit ca diabet zaharat tip 2. La fel, pacienți cu diabet MODY pot fi încadrați greșit ca având diabet zaharat tip 1. Dacă la momentul diagnosticului există această dificultate în a clasifica diabetul, diagnosticul clar devine evident odată cu evoluția bolii în cazul pacienților cu deficiență β-celulară, pe măsură ce aceasta progresează.[1]

Acest context a determinat apariția în 2019 a unei clasificări a diabetului emisă de Organizația Mondială a Sănătății (OMS)[4] care a inclus, pe lângă cele patru deja cunoscute, alte două categorii: „Forme hibride de diabet” și „Diabet neclasificat”. În cadrul celei dintâi, OMS introduce diabetul zaharat tip 2 predispus la cetoză, pe lângă „diabetul adultului mediat imun cu evoluție lentă” – asimilat diabetului de tip LADA. Este descris ca o formă neobișnuită de diabet zaharat non-imun predispus la cetoză, care a fost identificat pentru prima dată la tineri afro-americani, cu fenotipuri similare descrise și la populații din Africa Subsahariană sau la indivizi cu obezitate, bărbați, din țările cu venituri mari sau persoane slabe din populațiile din țări cu venituri mici. Se consideră că această formă de diabet zaharat tip 2 poate fi întâlnită la toate populațiile, însă este mai puțin frecventă la indivizi de origine europeană. Deși, la momentul diagnosticului, acești pacienți prezintă cetoză și deficit sever de insulină, ulterior apare remisia și nu necesită insulinoterapie, având o evoluție clinică asemănătoare cu diabetul zaharat tip 2. În decurs de 10 ani, un procent de 90% dintre acești pacienți pot experimenta episoade de cetoză ulterioare. Din punct de vedere al patogenezei, mecanismele sunt neclare, fără să fi fost identificați markeri genetici sau de autoimunitate. Diferențierea față de tipurile clasice de diabet (tip 1 și tip 2) se poate face pe baza unor criterii epidemiologice, clinice și metabolice specifice ale momentului de debut al bolii, precum și prin istoria naturală a afectării secreției și acțiunii insulinei.[4]

În același timp, au apărut și alte modele de clasificare a diabetului zaharat tip 2, fie bazate pe conceptul că diabetul zaharat tip 2 este o mixtură de subtipuri cu mecanisme patogenice diferite, dar

care au trăsături comune în cadrul aceluiași subtip, fie bazate pe ideea că boala apare atunci când sunt cumulate mici defecte în căi patogenice diferite. În 2018, Ahlqvist și colab. au descris un model intermediar de a clasifica diabetul zaharat cu debut la adult, care să reflecte parametri clinici majori, în loc de căi metabolice moleculare.[3]

Acest model de clasificare se bazează pe studiul All New Diabetics In Scania (ANDIS) ce a fost inițiat în 2008. Proiectul ANDIS și-a propus să includă toți indivizii nou diagnosticați cu orice tip de diabet în regiunea Scania (Skåne) din sudul Suediei, în termen de 1 an de la diagnostic. Au fost luate în considerare, pe lângă măsurătorile standard, determinarea auto-anticorpilor anti glutamat decarboxilază (GADA) și nivelul peptidului C.[5]

Indivizii adulți au fost stratificați în subtipuri aplicând o analiză cluster, folosind variabile clinice destul de comune: GADA, IMC, hemoglobină glicată (HbA1c), vârsta de debut a diabetului, măsurători ale funcției celulelor beta (HOMA2-B) și rezistența la insulină (HOMA2-IR) estimată din nivelul glucozei și peptidului C pe nemâncate.[3] Această analiză cluster bazată pe date a condus la descrierea a 5 subgrupuri noi pentru diabetul zaharat cu debut la vârsta adultă:[5]

- Diabet autoimun sever (severe autoimmune diabetes - SAID);
- Diabet zaharat sever cu deficit de insulină (severe insulin-deficient diabetes - SIDD);
- Diabet zaharat sever rezistent la insulină (severe insulin-resistant diabetes - SIRD);
- Diabet zaharat ușor asociat cu obezitatea (mild obesity –related diabetes - MOD);
- Diabet zaharat ușor asociat cu vârsta (mild age-related diabetes - MARD).

Astfel, SAID reprezintă pacienții diagnosticați în prezent cu diabet zaharat tip 1, iar celelalte 4 tipuri includ pacienții diagnosticați actualmente cu diabet zaharat tip 2.

12.3.1. Diabet autoimun sever (SAID)

Grupul SAID este caracterizat de prezența GADA și, prin urmare, include indivizi considerați în mod tradițional ca având DZ tip 1 și LADA, având un debut relativ precoce al bolii, deficit de insulină (indice HOMA2-B scăzut), IMC scăzut și o valoare ridicată a HbA1c, reprezentând 6-8% dintre indivizii adulți din ANDIS. Deși acest cluster este definit de prezența GADA, pozitivitatea pentru orice alt tip de anticorp specific ar trebui să permită includerea pacientului în acest grup și să fie considerat ca DZ autoimun.[5]

Astfel, diabetul autoimun sever (SAID) se suprapune atât cu diabetul zaharat de tip 1, cât și cu diabetul autoimun latent al adultului (LADA). Acesta din urmă prezintă caracteristici genetice comune cu DZ tip 1, dar din punct de vedere clinic, are trăsături comune cu diabetul zaharat tip 2, pacienții fiind adesea considerați ca având acest diagnostic. Aplicarea aceluiași sistem de grupare într-o cohortă germană independentă a arătat că pacienții alocați grupului SIDD au prezentat, de asemenea, semne de autoimunitate.[6]

12.3.2. Diabet sever cu deficit de insulină (SIDD)

Grupul SIDD este similar ca și caracteristici cu SAID, însă fără GADA pozitivi: secreție scăzută de insulină, o valoare ridicată a HbA1c la diagnostic, moderat supraponderali. În cohorta ANDIS, acest grup a cuprins 18-20% dintre indivizii studiați.[5] Aproximativ 31% din grupul SAID si 25% din grupul SIDD au avut debutul prin cetoacidoză, evoluând mai repede către necesar de insulină decât celelalte grupuri. De asemenea, în ambele grupuri s-a observat un risc mai mare de retinopatie diabetică sau polineuropatie diabetică.

12.3.3. Diabet sever rezistent la insulină (SIRD)

Pacienții din al treilea grup s-au caracterizat printr-un debut la o vârstă relativ înaintată și au prezentat o valoare foarte ridicată a HOMA2-IR, HOMA2-B, precum și un IMC crescut, însă cu un

control metabolic relativ bun, demonstrat printr-o valoare scăzută a HbA1c. Au reprezentat aproximativ 15% dintre toți pacienții adulți incluși în ANDIS. În timp ce retinopatia și neuropatia s-au grupat împreună în SIDD, subtipul SIRD a prezentat cel mai mare risc de a dezvolta boală renală diabetică, macroalbuminurie și boală renală în stadiu terminal.[3] De asemenea, pacienții SIRD au prezentat cea mai mare frecvență a bolii hepatice steatozice asociată disfuncției metabolice.

12.3.4. Diabet ușor legat de obezitate (MOD)

Al patrulea grup a reprezentat în ANDIS 20-25% dintre indivizii adulți și s-a caracterizat prin IMC ridicat, dar nu prin rezistență la insulină. În comparație cu grupul SIRD, pacienții MOD au avut un debut mult mai precoce.[3]

12.3.5. Diabet ușor legat de vârstă (MARD)

Al cincilea și cel mai bine reprezentat grup în cohorta ANDIS (39%) a avut cel mai târziu debut al diabetului și cel mai scăzut IMC dintre grupurile negative pentru GADA. Grupul MARD pare să aibă o boală relativ ușoară, cu puține caracteristici extreme și un risc scăzut de complicații diabetice.[3]

Formele SIDD și SIRD sunt incluse în diagnosticul anterior de diabet zaharat tip 2, dar reprezintă forme severe diferite de diabet zaharat tip 2. Celelalte două subtipuri (MOD și MARD) au ca și caracteristică principală o rezistență relativ ușoară la insulină (HOMA2-IR mai mică decât SIRD) și deficit ușor de insulină (HOMA2-B mai mare decât SAID și SIDD, dar mai mică decât SIRD). Vârsta la momentul diagnosticului, precum și valoarea IMC va face diferențierea între MOD și MARD, cu IMC crescut în MOD și o vârstă mai înaintată la diagnosticare pentru MARD.[7]

Tabel 12.3.1. Caracteristici ale subtipurilor de diabet zaharat tip 2

SIDD	SIRD	MOD	MARD
GADA negativi HOMA2-B scăzut HbA1c crescută la diagnostic IMC mai mic Risc mai mare de retinopatie și neuropatie	HOMA2-B crescut HOMA2-IR crescut IMC crescut Debut mai tardiv Risc crescut de boală renală diabetică și boală hepatică steatozică asociată disfuncției metabolice	HOMA2-IR mai mică IMC crescut Debut mai precoce Progresie lentă	HOMA2-IR mai mică IMC scăzut Debut tardiv Progresie lentă Risc scăzut de complicații cronice

Bibliografie:

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S27-S49. doi: 10.2337/dc25-S002.
2. Udler MS, Kim J, von Grotthuss M, Bonàs-Guarch S, Cole JB, Chiou J; Christopher D. Anderson on behalf of METASTROKE and the ISGC; Boehnke M, Laakso M, Atzmon G, Glaser B, Mercader JM, Gaulton K, Flannick J, Getz G, Florez JC. Type 2 diabetes genetic loci informed by multi-trait associations point to disease mechanisms and subtypes: A soft clustering analysis. PLoS Med. 2018 Sep 21;15(9):e1002654. doi: 10.1371/journal.pmed.1002654.
3. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, Vikman P, Prasad RB, Aly DM, Almgren P, Wessman Y, Shaat N, Spégel P, Mulder H, Lindholm E, Melander O, Hansson O, Malmqvist U, Lernmark Å, Lahti K, Forsén T, Tuomi T, Rosengren AH, Groop L. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 May;6(5):361-369. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30051-2.

4. Classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/325182/9789241515702-eng.pdf?sequence=1.
5. Ahlqvist E, Prasad RB, Groop L. 100 YEARS OF INSULIN: Towards improved precision and a new classification of diabetes mellitus. J Endocrinol. 2021 Dec 20;252(3):R59-R70. doi: 10.1530/JOE-20-0596.
6. Zaharia OP, Strassburger K, Strom A, Bönhof GJ, Karusheva Y, Antoniou S, Bódis K, Markgraf DF, Burkart V, Müssig K, Hwang JH, Asplund O, Groop L, Ahlqvist E, Seissler J, Nawroth P, Kopf S, Schmid SM, Stumvoll M, Pfeiffer AFH, Kabisch S, Tselmin S, Häring HU, Ziegler D, Kuss O, Szendroedi J, Roden M; German Diabetes Study Group. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Sep;7(9):684-694. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30187-1.
7. Veelen A, Erazo-Tapia E, Oscarsson J, Schrauwen P. Type 2 diabetes subgroups and potential medication strategies in relation to effects on insulin resistance and beta-cell function: A step toward personalised diabetes treatment? Mol Metab. 2021 Apr;46:101158. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101158.

Capitolul 12.4. Prezentare clinică

Laura Mihalache

Diabetul zaharat tip 2 reprezintă 90-95% dintre cazurile de diabet, fiind cea mai frecventă formă întâlnită în practica clinică.[1] De obicei, este vorba de persoane care au ***antecedente familiale de diabet***, iar majoritatea prezintă ***exces ponderal*** (suprapondere sau obezitate). Indivizii cu diabet zaharat tip 2 care nu au suprapondere sau obezitate conform criteriului antropometric (deci o valoare în limite normale a IMC), pot avea un procent crescut de țesut adipos la evaluarea compoziției corporale, distribuit predominant la nivel central, abdominal, perivisceral, inclusiv cu localizări ectopice (intrahepatic, țesut muscular scheletic etc).[1] Excesul de țesut adipos, alterarea calității acestuia dar și dispoziția ectopică a adipozității sunt factori ce favorizează și agravează insulinorezistența, unul dintre mecanismele principale etiopatogenice în diabetul zaharat tip 2. Frecvent, aceste persoane prezintă și alte elemente clinice caracteristice ***sindromului de insulinorezistență,*** ca de exemplu, hipertensiune arterială sau dislipidemie aterogenă. Deși boala este frecvent diagnosticată în perioada de adult, se observă în ultimii ani o tendință către debutul mai precoce al bolii, putând fi diagnosticată la orice vârstă, inclusiv la copii și adolescenți.[2]

Modalitățile de prezentare clinică în cazul diabetului zaharat tip 2 sunt:

- pacient asimptomatic – diagnostic realizat cu ocazia analizelor de rutină sau în urma testelor de screening;
- în prezența simptomatologiei clasice;
- în contextul unei complicații cronice degenerative;
- cu ocazia unei complicații acute metabolice;
- în contextul unei patologii infecțioase.

Diagnosticul diabetului zaharat tip 2 se realizează într-un număr redus de cazuri în context simptomatic, în prezența triadei clasice (poliurie, polidipsie și polifagie). Simptome nespecifice precum senzație de oboseală, astenie, fatigabilitate, infecții persistente sau repetate pot sugera asocierea unui diabet zaharat nediagnosticat. În realitate, în numeroase situații boala este asimptomatică sau ignorată perioade lungi de timp, hiperglicemia se dezvoltă gradual, iar în stadiile inițiale nu este suficient de severă ca să determine perceperea de către individ a simptomatologiei clasice sau a scăderii ponderale involuntare, astfel încât diagnosticul se realizează întâmplător, în urma testelor de screening sau în contextul diagnosticării unor complicații acute sau cronice specifice.

Setea, poliuria și polidipsia sunt consecințe ale diurezei osmotice determinate de hiperglicemie, iar simptomele sunt comune pentru toate tipurile de diabet, ceea ce diferă fiind rapiditatea și intensitatea instalării lor (lent, progresiv în timp și de intensitate mai redusă în cazul diabetului de tip 2). În momentul în care valoarea glicemiei plasmatice depășește pragul renal de reabsorbție tubulară a glucozei apare glucozuria, ce va determina poliurie osmotică.[3] De regulă, poliuria este moderată (2-4l/ 24 ore), în dezechilibrele glicemice marcate depășind uneori 5l/ 24 ore, și se poate însoți de nicturie. În condițiile deshidratării (inițial extracelulare, ulterior și intracelulare) și a creșterii osmolarității plasmatice, apare senzația de sete și polidipsia, cu creșterea ingestiei de lichide, inclusiv pe perioada nopții. Se asociază cu senzația de uscăciune a mucoaselor, în special a celei bucale, iar aportul de lichide cu zahăr accentuează simptomatologia. Odată cu înaintarea în vârstă, are loc o creștere a capacității absorbtive maxime la nivel tubular renal concomitent cu creșterea pragului osmotic de apariție a senzației de sete, astfel încât diagnosticul poate fi întârziat la vârstnici, cu risc crescut de dezvoltare a deshidratării severe și a stării hiperglicemice hiperosmolare.[4,5]

Persoanele cu diabet zaharat tip 2 sunt, de obicei, cu suprapondere sau obezitate, însă, dacă apare ***scăderea ponderală involuntară*** aceasta poate fi consecința pierderii efectului anabolic al

insulinei, cu exagerarea catabolismului proteic și lipidic și a deshidratării.[6] Dacă s-au exclus alte posibile cauze reprezentate de afecțiuni concomitente severe, scăderea ponderală marcată este un semn de insulinopenie, situație în care metabolismul va fi deviat către exacerbarea proteolizei și lipolizei pentru asigurarea substratului energetic. Deficitul energetic celular caracteristic diabetului dezechilibrat poate determina apariția senzației de ***oboseală, astenie, fatigabilitate***, reducerea forței fizice, simptome nespecifice. ***Polifagia*** nu este frecventă și este caracterizată prin ingestia unor cantități mai mari de alimente; poate fi semnalată în anumite cazuri la debutul diabetului, fiind însoțită, aparent paradoxal, de scădere în greutate. Modificările majore acute ale glicemiei plasmatice pot fi însoțite în unele situații de ***tulburări de vedere*** cu senzația de „vedere încețoșată", care apare de obicei în contextul depistării unui diabet tip 1 sau în circumstanțele specifice ale unei stări hiperosmolare în cazul diabetului tip 2. Aceste tulburări de vedere sunt secundare dezechilibrului dintre presiunea osmotică plasmatică și cea de la nivel ocular, fiind ameliorate odată cu obținerea lentă a controlului glicemic.[7]

Simptomele și semnele unei ***complicații acute metabolice*** pot fi prezente la persoanele cu diabet zaharat tip 2 atât pe parcursul evoluției bolii, cât și la momentul diagnosticării.

Cetoacidoza diabetică apare rareori spontan la persoanele cu diabet tip 2, situațiile favorizante fiind următoarele: persoane cu evoluție îndelungată a bolii, nediagnosticată și netratată la timp, cu epuizarea capitalului insulinosecretor endogen, unele deja aflate în tratament cu insulină, dar care au omis/subdozat dozele de insulină, persoane cu diabet tip 2 predispus la cetoză, asociere de patologii acute (medicale sau chirurgicale) caracterizate prin stres metabolic major, utilizarea anumitor clase de medicamente (ex. glucocorticoizi, antipsihotice de generația a doua, inhibitori de SGLT2), consum de droguri (ex. cocaină) sau în asociere cu anumiți determinanți sociali ai stării de sănătate.[1,8,9] ***Starea hiperglicemică hiperosmolară*** este tipic asociată diabetului zaharat tip 2 (nou diagnosticat sau cunoscut anterior) și este caracterizată de hiperglicemie severă, hiperosmolalitate și deshidratare importantă în absența cetoacidozei semnificative, fiind precedată de obicei de o perioadă de câteva zile de alterarea stării generale, eventual cu alterarea stării de conștiență și semne neurologice.[1]

Diabetul zaharat tip 2 evoluează frecvent o lungă perioadă de timp fără a determina o simptomatologie specifică și unele persoane cu diabet zaharat tip 2 pot prezenta la momentul depistării simptome și semne ale unei ***complicații cronice degenerative***. În aceste situații, este vorba despre persoane cu o evoluție îndelungată a bolii, nediagnosticată și netratată la timp, cu dezechilibru glicemic cronic ce a favorizat apariția complicațiilor cronice.

Diabetul zaharat tip 2 poate fi diagnosticat în contextul unui *sindrom coronarian acut*,[10,11] a unui *accident vascular cerebral*,[12] sau în contextul bilanțului *arteriopatiei periferice* cu/fără gangrenă,[13] manifestări clinice ale ***complicațiilor macrovasculare*** care nu sunt specifice diabetului zaharat, dar sunt mai frecvente și mai precoce la acești pacienți. Fenomenele de ***ateroscleroză*** accelerată pot fi prezente cu mulți ani anterior diagnosticării diabetului, leziunile fiind de cele mai multe ori severe, multiple, diseminate în toate teritoriile vasculare, etajate, extensive, dificil de abordat terapeutic, boala cardiovasculară reprezentând cauza principală de morbi-mortalitate a pacienților cu diabet tip 2.[14] Boala cardiovasculară reprezintă principala cauză de spitalizare și deces la pacienții cu diabet tip 2, infarctul de miocard fiind de 2-4 ori mai frecvent comparativ cu populația generală, iar mortalitatea prin insuficiență cardiacă este crescută.[15] Accidentele vasculare cerebrale (ischemic sau tranzitor) sunt manifestări ale bolii cerebrovasculare și sunt de 3-4 ori mai frecvente în rândul persoanelor cu diabet tip 2.[15]

În mod similar, diagnosticarea diabetului zaharat tip 2 se poate face în contextul prezenței semnelor și simptomelor specifice ***complicațiilor microvasculare***. Astfel, scăderea acuității vizuale cu prezența modificărilor tipice de ***retinopatie diabetică*** la nivelul retinei,[16] prezența afectării renale cu ***boală cronică de rinichi***[17,18] sau semne și simptome specifice de ***neuropatie***[19,20] pot fi prezente încă de la momentul depistării diabetului tip 2. Alterarea severă a acuității vizuale cu cecitate ca modalitate de

diagnosticare este cel mai frecvent determinată de ***edemul macular***, dar ar putea fi și secundar unei ***hemoragii vitreene***. *Ocluzia venei centrale a retinei* este o altă posibilă cauză a alterării acuității vizuale, deci diagnosticare simptomatică a unui diabet necunoscut anterior.[3] Boala renală diabetică poate fi prezentă la momentul diagnosticului în diabetul zaharat tip 2, iar prezența unei *albuminurii* fără etiologie certă trebuie să conducă la explorarea metabolismului glucidic.[3] Manifestările neuropatiei diabetice sunt multiple, însă *neuropatia senzitivă distală simetrică* este forma cea mai frecvent întâlnită ce poate determina prezentarea la medic și diagnosticul de diabet. *Mononeuropatiile* diabetice acute pot afecta orice nerv (mai frecvent nervii cranieni III, IV, VI, VII) însă este o modalitate rară de diagnosticare a diabetului tip 2. *Amiotrofia diabetică* se poate asocia cu scădere în greutate, simptomatologie algică la nivelul coapselor, slăbiciune musculară și alterarea reflexelor rotuliene, în această situație fiind necesară continuarea explorărilor metabolismului glucidic, însă este o modalitate rară de diagnosticare a diabetului tip 2.[3] O altă posibilitate de diagnosticare și prezentare clinică a diabetului tip 2 este cu ocazia decelării unor leziuni specifice ***piciorului diabetic***.[21] Ulcerul și gangrena neuropată sunt leziuni asociate în mod particular cu diabetul tip 2, neuropatia periferică determinând disfuncție senzitivă și motorie la care se poate asocia disfuncția autonomă, cu pierderea senzației protective dureroase, tegumente uscate și formare de calusuri. Leziunile se agravează progresiv în condițiile pierderii senzației protective, eventual cu suprapunerea unor traumatisme neglijate și suprainfecții bacteriene sau micotice.

Asocierea unor ***patologii infecțioase*** recurente sau persistente pot sugera prezența unui dezechilibru glicemic, în condiții de hiperglicemie fiind alterată capacitatea de apărare antibacteriană și antifungică.[22] Cele mai frecvent întâlnite infecții sunt cele cu sediu *cutanat* (foliculite, furuncule, abcese etc),[23] *genital* (balanita, vaginita, vulvovaginite, balanopostite etc) sau *urinar* (bacteriurie asimptomatică, cistite, pielonefrite etc.), situații în care diagnosticul este sugerat de către medicul de specialitate (dermatolog, ginecolog sau urolog). Rareori este vorba de *infecții acute severe*, ca de exemplu, fasceita necrozantă, gangrena Fournier sau infecții fungice faciale/maxilare (ex. mucormicosis).[24-26] În plus, pandemia recentă a arătat creșterea susceptibilității acestor persoane pentru a dezvolta forme mai severe de infecție cu *coronavirus* SARS-CoV-2, diabetul fiind identificat ca unul dintre cele mai frecvente comorbidități asociate cu boala Covid-19.[27]

Altă posibilitate de prezentare și diagnosticare a persoanelor cu diabet zaharat tip 2 este reprezentată de *boala periodontală*, în special periodontopatiile agresive, care sunt mai frecvente la persoanele cu diabet și pot constitui, ocazional, modalitatea de depistare.[3] *Cataracta* este o altă patologie oftalmologică mai frecvent întâlnită la persoanele cu diabet și poate constitui o modalitate de depistare a bolii.[28]

Concluzii

- Persoanele cu diabet zaharat tip 2 pot prezenta simptomele clasice (poliurie, polidipsie, polifagie) sau pot fi asimptomatice, fiind diagnosticate cu ocazia unui examen medical de rutină sau în urma testelor de screening;
- Diabetul zaharat tip 2 poate fi diagnosticat cu ocazia decelării unei complicații cronice degenerative, micro- sau macrovasculare;
- Majoritatea persoanelor cu diabet zaharat tip 2 prezintă exces ponderal (suprapondere sau obezitate) și alte componente ale sindromului metabolic;
- Excesul de țesut adipos, alterarea calității acestuia, dar și dispoziția ectopică a adipozității sunt factori ce contribuie la apariția și agravarea insulinorezistenței, cresc riscul de dezvoltare a diabetului tip 2 și fac dificilă obținerea controlului glicemic optim.

Bibliografie:

1. American Diabetes Association Professional Committee. 2. Diagnosis and Clasification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan;48(Suppl. 1):S27-S49. doi: 10.2337/dc25-S002.
2. Bennett PH, KnowlermWC. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and glucose homeostasis. In: Kahn CR et al (editors). Joslin′s Diabetes Mellitus. Fourteenth edition, Boston, Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p.105-113.
3. Lim EL, Taylor R. Clinical presentation of diabetes. In: Holt RIG, Flyvbjerg A, editors. Textbook of Diabetes. Sixth edition. John Wiley & Sons Ltd.; 2024.p. 330-339.
4. Butterfield WJ, Keen H, Whichelow MJ. Renal glucose threshold variations with age. Br Med J. 1967 Dec;4(5578):505-507. doi: 10.1136/bmj.4.5578.505.
5. Baylis PH, Thompson CJ. Osmoregulation of vasopressin secretion and thirst in health and disease. Clin Endocrinol (Oxf). 1988 Nov;29(5):549-576. doi: 10.1111/j.1365-2265.1988.tb03704.x.
6. Liu Z, Long W, Fryburg DA, Barrett EJ. The regulation of body and skeletal muscle protein metabolism by hormones and amino acids. J Nutr. 2006 Jan;136(suppl 1):212S-217S. doi: 10.1093/jn/136.1.212S.
7. Wiemer NG, Dubbelman M, Ringens PJ, Polak BC. Measuring the refractive properties of the diabetic eye during blurred vision and hyperglycemia using aberrometry and Scheimpflug imaging. Acta Ophtalmol. 2009 Mar;87(2):176-182. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01212.x.
8. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies – ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. Nat Rev Endocrinol. 2016 Apr;12:222-232. doi: 10.1038/nrendo.2016.15.
9. Fadini GP, Bonora BM, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Event Reporting System. Diabetologia. 2017 Aug;60:1385-1389. doi: 10.1007/s00125-017-4301-8.
10. Jarrett RJ, McCartney P, Keen H. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and coronary heart disease – chicken, egg or neither? Diabetologia. 1984 Feb;26:99-102. doi: 10.1007/BF00281114.
11. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. Lancet. 2009 May;373(9677):1798-1807. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60553-5.
12. Oppenheimer SM, Hoffbrand BI, Oswald GA, Yudkin JS. Diabetes mellitus and early mortality from stroke. Br Med J (Clin Res Ed). 1985 Oct;291(6501):1014-1015. doi: 10.1136/bmj.291.6501.1014-a.
13. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. Diabetologia. 2007 Jan;50(1):18-25. doi: 10.1007/s00125-006-0491-1.
14. Campbel IW, Leslie PJ. Non-insulin-dependent diabetes mellitus – mild diabetes? Proc R Coll Physicians Edinb. 1997;27:311-326.
15. Campbel IW. Epidemiology and clinical presentation of type 2 diabetes. Value Health. 2000 Nov-Dec;3(suppl 1):S3-S6. doi: 10.1046/j.1524-4733.2000.36014.x.
16. Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30: diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. Arch Ophtalmol. 1998 Mar;116(3):297-303. doi: 10.1001/archopht.116.3.297.
17. Koopman RJ, Mainous AG 3rd, Liszka HA, et al. Evidence of nephropathy and peripheral neuropathy in US adults with undiagnosed diabetes. Ann Fam Med. 2006 Sep-Oct;4(5):427-432. doi: 10.1370/afm.577.

18. Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, et al. Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: the hoorn screening study. Diabetes Care. 2003 Sep;26(9):2604-2608. doi: 10.2337/diacare.26.9.2604.
19. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. Diabetologia. 1993 Feb;36(2):150-154. doi: 10.1007/BF00400697.
20. Tapp RJ, Shaw JE, de Courten MP, et al. Foot complications in Type 2 diabetes: an Australian population-based study. Diab Med. 2003 Feb;20(2):105-113. doi: 10.1046/j.1464-5491.2003.00881.x.
21. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. JAMA. 2005 Jan;293(2):217-228. doi: 10.1001/jama.293.2.217.
22. Turina M, Fry DE, Polk HCJr. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. Crit Care Med. 2005 Jul;33(7):1624-1633. doi: 10.1097/01.ccm.0000170106.61978.d8.
23. Baynes C, Caplan S, Hames P, et al. The value of screening for diabetes in patients with skin sepsis. J R Soc Med. 1993 Mar;86(3):148-151. doi: 10.1177/014107689308600311.
24. Dworkin MS, Westercamp MD, Park L, McIntyre A. The epidemiology of necrotizing fasciitis including factors associated with death and amputation. Epidemiol Infect. 2009 Nov;137(11):1609-1614. doi: 10.1017/S0950268809002532.
25. Yanar H, Taviloglu K, Ertekin C, et al. Fournier's gangrene: risk factors and strategies for management. World J Surg. 2006 Sep;30(9):1750-1754. doi: 10.1007/s00268-005-0777-3.
26. Haliloglu NU, Yesilirmak Z, Erden A, Erden I. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis complicated with an ophtalmic artery occlusion followed by subarachnoid hemorrhage. Dentomaxillofac Radiol. 2008 Mar;37:161-166. doi: 10.1259/dmfr/14698002.
27. Barron E, Bakkai C, Kar P, et al. Association of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. Lancet Diab Endocrinol. 2020 Oct;8(10):813-822. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30272-2.
28. Klein BE, Klein R, Lee KE. Diabetes, cardiovascular disease, selected cardiovascular disease risk factors, and the 5-year incidence of age-related cataract and progression of lens opacities: the Beaver Dam Eye Study. Am J Ophthalmol. 1998 Dec;126(6):782-790. doi: 10.1016/s0002-9394(98)00280-3.

Capitolul 12.5. Management și principii de tratament

Lidia Iuliana Graur

12.5.1. Introducere

Managementul diabetului zaharat tip 2 (DZ2) accentuează folosirea principiilor generale de îngrijire a bolilor cronice, ceea ce presupune o abordare centrată pe pacient, individualizată, în care echipa medicală multidisciplinară și pacientul sunt parteneri egali. Scopurile fundamentale ale tratamentului rămân, bineînțeles, prevenirea complicațiilor acute și cronice, dar din ce în ce mai mult se accentuează menținerea unei calități optime a vieții și susținerea pacientului în a trăi cu boala cronică, adică în autogestionarea bolii. În plus, pe măsură ce se acumulează date tot mai complexe despre fiziopatologia bolii și fenotipuri, și în strânsă legătură cu accentul recent acordat obezității, principiile de tratament al DZ2 se îndepărtează de la paradigma glucocentrismului, îndreptându-se spre deziderate ca gestionarea riscului cardiovascular, controlului ponderal, și nu numai.[1,2]

12.5.2. Evaluarea comprehensivă - o etapă fundamentală în managementul DZ2

Tratamentul DZ2 depinde de o evaluare inițială cuprinzătoare, care se va repeta ulterior sub diferite forme, periodic. Când realizează evaluarea inițială, echipa medicală de îngrijire trebuie să își fundamenteze activitățile întreprinse pe principiul că fiecare persoană cu DZ2 este unică, și pe ideea că, deși nu s-a ajuns încă la stadiul de medicină precisă, trebuie să tindem spre o medicină personalizată. De aceea, evaluarea inițială include confirmarea diagnosticului, dar și caracterizarea fenotipului clinic; evaluarea complicațiilor, comorbidităților și a factorilor de risc cardiovascular; evaluarea statusului funcțional și cognitiv; descrierea barierelor sociale care pot influența aderența la tratament. Doar în acest mod, și în acord cu dorințele pacientului, se poate elabora un plan de îngrijire pe termen lung, cu precizarea că acesta va fi adaptat continuu în funcție de evoluția clinică.[1]

Este fundamental de precizat că atât succesul evaluărilor (inițială și ulterioare), cât și stabilirea strategiilor terapeutice la care persoanele cu DZ2 să fie aderente, nu va exista dacă echipa medicală nu are competențe de comunicare. Cu alte cuvinte, toate etapele (sau fațetele) tratamentului unei persoane cu DZ2 depind de capacitatea clinicianului de a asculta activ, de a valoriza perspectiva pacientului și de a construi un parteneriat autentic. Este bine documentat că participarea activă a pacientului în luarea deciziilor terapeutice - concept cunoscut ca „shared decision-making” - îmbunătățește aderența și rezultatele pe termen lung. Interviul motivațional este una dintre cele mai eficiente tehnici de comunicare în context clinic, fiind folosită în toate specialitățile medicale și recunoscută ca atare și de ghidurile ADA și EASD. Interviul motivațional este o tehnică de comunicare **centrată pe pacient**, **non-conflictuală**, menită să ajute pacientul să exploreze și să rezolve ambivalența legată de schimbarea comportamentelor. Se mai poate descrie ca fiind o **atitudine clinică** bazată pe empatie, colaborare și respectarea autonomiei pacientului. Are ca fundament ascultarea activă (întrebări deschise, afirmații, reflecții și sumarizări), iar spre deosebire de stilul directiv, clasic, de practicare a intervențiilor clinice, interviul motivațional presupune ghidare și susținere, nu persuasiune, și contribuie semnificativ la succesul intervențiilor în bolile cronice.[3] De aceea, comunicarea eficientă nu este un adaos opțional în practica diabetologică, ci o competență clinică fundamentală, fără de care personalizarea terapiei și atingerea obiectivelor terapeutice rămân limitate, indiferent de resursele disponibile.

12.5.3. Principii generale de tratament în DZ2

După evaluarea inițială, individualizată pentru fiecare pacient, se stabilește un plan terapeutic care include intervenții asupra stilului de viață (nutriție, activitate fizică, igiena somnului, renunțarea la

fumat), educația pentru autogestionarea diabetului (în care educația pentru automonitorizare ocupă un rol important), farmacoterapie și eventual sprijin psihologic.

12.5.3.1. Intervențiile asupra stilului de viață

O componentă esențială a managementului DZ2 o reprezintă facilitarea comportamentelor de sănătate pozitive și aplicarea terapiei nutriționale medicale (MNT - medical nutrition therapy), care trebuie integrate în fiecare etapă a planului terapeutic. Studiile arată că intervențiile nutriționale personalizate, coordonate de un dietetician specializat în diabet sau de alți profesioniști calificați, pot reduce HbA1c cu 0,5–2,0%, fiind comparabile sau chiar superioare eficacității anumitor agenți farmacologici.

Recomandările actuale pun accent pe flexibilitatea abordării dietetice: nu există o singură „dietă ideală" pentru toți pacienții cu DZ2. Modelul alimentar trebuie adaptat la preferințele culturale, statusul socio-economic, obiceiurile alimentare și obiectivele individuale ale pacientului. Dietele mediteraneene, DASH, dietele *low-carb*, vegetariene sau bazate pe index glicemic scăzut pot fi toate eficiente, cu condiția să fie sustenabile pe termen lung. Intervențiile dietetice eficace sunt cele care promovează alimente integrale, bogate în nutrienți, cu un conținut crescut de fibre și un aport redus de zaharuri adăugate și grăsimi saturate. În mod particular, dietele *low-carb* pot avea un impact mai rapid asupra controlului glicemic, însă eficiența pe termen lung este similară altor modele, dacă sunt respectate constant.[4,5]

Activitatea fizică regulată este o altă piatră de temelie a tratamentului DZ2. Se recomandă cel puțin 150 de minute pe săptămână de exercițiu aerob moderat spre intens, împărțit în minimum 3 zile pe săptămână, fără mai mult de 2 zile consecutive de inactivitate. Exercițiile de rezistență și antrenamentele de echilibru și flexibilitate sunt benefice suplimentar, în special la vârstnici.[4]

12.5.3.2. Educația pentru autogestionarea diabetului

Educația pentru autogestionarea diabetului (*DSMES – Diabetes Self-Management Education and Support*) este considerată esențială, fiind recomandată în mod formal în patru momente-cheie: la diagnostic, la reevaluarea anuală a nevoilor, în cazul apariției unor complicații sau tranziții majore în viața pacientului, și ori de câte ori apar bariere în atingerea obiectivelor terapeutice. În procesul de educație terapeutică a persoanei cu diabet se vede cel mai clar necesitatea unei echipe multidisciplinare, care trebuie să cuprindă și asistenta educatoare si dieteticianul, ambele profesii având abilitățile, competențele și cunoștințele necesare pentru a gestiona tot acest proces într-un mod structurat și bazat pe dovezi.[4]

Tehnologia ocupă un rol din ce în ce mai important în abordarea integrată a DZ2, sprijinind atât monitorizarea, cât și aderența la tratament. Sistemele de monitorizare continuă a glucozei (CGM – continuous glucose monitoring) și glucometrele conectate la aplicații mobile pot îmbunătăți controlul metabolic, mai ales la pacienții tratați cu insulină sau la cei cu hipoglicemii frecvente, dar la orice categorie de pacienți sunt și o formă de autoeducare și autocunoaștere a particularităților bolii. Totodată, aplicațiile digitale, platformele de telemedicină și dispozitivele inteligente pot susține învățarea activă și luarea deciziilor de către pacient, facilitând comunicarea cu echipa medicală și personalizarea intervențiilor. Tehnologia este un aliat valoros în promovarea comportamentelor de sănătate, oferind feedback în timp real, notificări de aderență la tratament și suport decizional bazat pe date. Atât echipa medicală, cât și persoana cu DZ2 trebuie însă să înțeleagă nu doar beneficiile, ci și limitările acestor tehnologii, care trebuie utilizate judicios, în funcție de contextul clinic, abilitățile digitale ale pacientului și disponibilitatea resurselor. Selectarea și implementarea instrumentelor tehnologice trebuie să fie un proces colaborativ, care respectă preferințele și nevoile fiecărui individ.[6]

12.5.3.3. Sprijinul psihologic

Un element frecvent subestimat în îngrijirea DZ2 este suportul psihosocial. Evaluarea stării emoționale, a stresului legat de boală, a depresiei sau anxietății trebuie făcută periodic, iar intervențiile psihologice (de exemplu, terapia cognitiv-comportamentală sau intervențiile bazate pe *mindfulness*) pot fi integrate în planul terapeutic pentru a îmbunătăți calitatea vieții și aderența.[4]

12.5.3.4. Tratamentul farmacologic

Algoritmul decizional privind tratamentul farmacologic în DZ2 implică evaluarea simultană a mai multor factori: gradul controlului glicemic, riscul cardiovascular sau prezența bolii cardiovasculare aterosclerotice, insuficienței cardiace sau bolii cronice de rinichi, impactul tratamentului asupra greutății corporale, riscul de hipoglicemie, costurile și preferințele pacientului. În mod ideal, inițierea și ajustarea tratamentului trebuie să se facă în timp util, evitând inerția terapeutică și urmărind implementarea unei scheme terapeutice cât mai simple și sustenabile pe termen lung. Trebuie accentuat încă o dată că alegerea farmacoterapiei în tratamentul DZ2 nu mai ia în considerare doar (sau chiar nu mai depinde de) controlul glicemic.

Țintele de tratament trebuie stabilite și ele individualizat, ținând cont de vârsta pacientului, speranța de viață, prezența complicațiilor, riscul de hipoglicemie, comorbiditățile și preferințele personale. În acest sens, comunicarea eficientă, empatică și lipsită de judecată între echipa medicală și pacient este esențială, cu evitarea termenilor stigmatizanți precum „necomplianță” sau „neaderență”. Monitorizarea eficacității intervenției presupune evaluări regulate ale parametrilor metabolici (HbA1c, greutate, tensiune arterială, lipide), dar și ale stării psihosociale și funcționale a pacientului. Adaptarea tratamentului trebuie realizată în cicluri decizionale periodice, cel puțin de două ori pe an, cu implicarea activă a pacientului în stabilirea obiectivelor de tip SMART (specifice, măsurabile, realizabile, relevante, încadrate în timp).[1,2] Trebuie subliniat din nou că tratamentul eficient al diabetului zaharat tip 2 nu constă doar în alegerea unei terapii farmacologice potrivite, ci într-o intervenție complexă, educațională, comportamentală, nutrițională și psihosocială, adaptată continuu contextului de viață al pacientului. Cu alte cuvinte, succesul terapeutic pe termen lung derivă nu din perfecțiunea schemei de tratament, ci din susținerea constantă, empatică și personalizată oferită fiecărui pacient.

12.5.4. Prioritizarea abordării profilului cardiovascular și renal

O abordare terapeutică intuită de multe cercetări din ultimele decade, a fost definitiv recunoscută prin Consensul comun ADA-EASD publicat în 2022, și anume faptul că tratamentul eficient nu se rezumă la controlul glicemic (sau chiar independent de controlul glicemic), ci vizează o reducere globală a riscului cardiovascular, renal și metabolic, prin integrarea intervențiilor farmacologice, comportamentale și educaționale. Documentul recomandă în mod ferm inițierea precoce a modificărilor stilului de viață și intervențiilor nutriționale, în paralel cu farmacoterapia, fără a aștepta eșecul controlului glicemic. În ceea ce privește tratamentul medicamentos, se propune prioritizarea agenților cu beneficii cardiovasculare și renale demonstrate (inhibitori SGLT2, agoniști de Rc GLP-1), în funcție de profilul clinic al pacientului, chiar și independent de valorile HbA1c. Consensul pledează împotriva abordărilor rigide bazate exclusiv pe secvența algoritmică, în favoarea unui model adaptiv, dinamic, în care echipa multidisciplinară colaborează strâns cu pacientul.[2]

12.5.5. Managementul greutății corporale – pilon esențial în tratamentul DZ2

Dat fiind faptul că peste 85% dintre pacienții cu DZ2 prezintă exces ponderal, se poate de fapt considera că DZ2 este o complicație a obezității. Scăderea ponderală, sau mai bine spus managementul obezității, reprezintă astfel un obiectiv major în cazul persoanelor cu DZ2, întrucât pierderea a cel puțin

5% din greutatea corporală este asociată cu îmbunătățirea controlului glicemic, a tensiunii arteriale și a profilului lipidic. Reduceri mai mari de greutate (≥10%) pot conduce chiar la remisia diabetului la un subset de pacienți, motiv pentru care strategiile intensive de management al greutății - incluzând intervenții comportamentale, farmacoterapie și/sau chirurgie metabolică - trebuie luate în considerare în mod activ.

La fel ca în cazul principiilor de tratament prezentate anterior, strategiile de pierdere în greutate trebuie personalizate și integrate în planul terapeutic general, fiind susținute prin intervenții nutriționale, activitate fizică, sprijin comportamental, farmacoterapie și/sau chirurgie metabolică. Agenți precum agoniștii de receptor de GLP-1 sau agonistul dual GIP/GLP-1 (tirzepatida) au demonstrat reducerea substanțială a greutății corporale (≥15–20% în unele studii), alături de îmbunătățirea controlului glicemic, reducerea riscului cardiovascular și a evenimentelor renale adverse. Selectarea terapiei farmacologice pentru obezitate trebuie să țină cont de profilul pacientului, prezența comorbidităților, riscul de hipoglicemie și potențialul de efecte adverse. Aceste medicamente pot fi utilizate concomitent cu alte tratamente pentru DZ2, iar în unele cazuri pot permite reducerea sau întreruperea altor terapii hipoglicemiante. Chirurgia metabolică (bariatrică) este indicată la pacienții cu DZ2 și obezitate, în special atunci când intervențiile conservatoare nu au fost eficiente. Aceasta a fost asociată cu remisia diabetului la un procent important de pacienți, precum și cu scăderea mortalității și reducerea incidenței complicațiilor cardiovasculare și renale. Este esențial ca pacienții candidați să fie evaluați și urmăriți într-un centru multidisciplinar, cu experiență în managementul obezității și al diabetului.[7]

Cu toate cele spuse anterior despre farmacoterapie și chirurgia metabolică, trebuie subliniat totuși că intervențiile intensive de modificare a stilului de viață rămân fundamentul tratamentului obezității, cu necesitatea unui program structurat, pe termen lung, cu componente educaționale și monitorizare regulată, ce trebuie implementat individual.

12.5.6. Individualizarea tratamentului în funcție de fenotip și stadiul evolutiv

O contribuție valoroasă la rafinarea abordării terapeutice în DZ2 este propunerea Grupului AGORA, care pledează pentru o stratificare a tratamentului în funcție de **fenotipul clinic** și **stadiul bolii**.

În ***fenotipul cu predominanța insulinorezistenței***, deoarece se caracterizează prin hiperinsulinemie compensatorie, asociată adesea cu obezitate viscerală, sindrom metabolic și steatoză hepatică, se recomandă pierdere în greutate semnificativă (prin dietă hipocalorică și activitate fizică regulată), agoniști de receptor GLP-1 și inhibitori SGLT2 (datorită efectului lor metabolic și cardio-renal protector), metformin (util mai ales în stadiile precoce) și eventual farmacoterapie pentru obezitate (inclusiv tirzepatidă) sau chirurgie metabolică, dacă este necesar.

În ***fenotipul cu defect predominant de secreție de insulină***, deoarece acești pacienți au o secreție insulinică insuficientă față de nivelul de rezistență periferică, uneori cu istoric de greutate corporală normală sau pierdere în greutate recentă, se recomandă cu siguranță farmacoterapie, uneori chiar insulinoterapie precoce, agoniști de receptor de GLP-1 (pentru stimularea secreției de insulină dependentă de glucoză, fără risc de hipoglicemie) și chiar inhibitori de DPP-4 în formele ușoare, sulfonilureicele trebuind evitate pe motivul suprasolicitării celulelor beta.

În ***fenotipul cu hiperglicemie postprandială izolată***, deoarece acești pacienți prezintă valori normale sau aproape normale ale glicemiei à jeun, dar creșteri semnificative postprandial, fenotip întâlnit în stadiile incipiente sau la persoane cu stil de viață sedentar și dietă bogată în carbohidrați rapizi, intervențiile recomandate cuprind modificări ale stilului de viață (reducerea aportului de carbohidrați cu index glicemic crescut și activitate fizică după mese) și medicație orientată pe control

postprandial: inhibitori DPP-4, agoniști de receptor GLP-1 cu acțiune scurtă, sau inhibitori de alfa-glucozidază.

În fine, în ***fenotipul sarcopenic/inflamator*** (cu fragilitate metabolică, la pacienți vârstnici, adesea cu sarcopenie, inflamație cronică de grad scăzut, comorbidități multiple și risc crescut de hipoglicemie), se recomandă nutriție personalizată, axată pe proteine și prevenirea malnutriției, exerciții de forță și echilibru, adaptate vârstei și evitarea hipoglicemiilor (se preferă agenți cu profil sigur: DPP-4 inhibitori, GLP-1 RA cu doză redusă, eventual insulină bazală).

Recunoașterea acestor subtipuri permite alegerea mai precisă a terapiilor. Totodată, abordarea AGORA propune corelarea terapiei cu **stadiul evolutiv al bolii**, de la prediabet și faza de compensare metabolică, până la DZ2 avansat, cu epuizare pancreatică și complicații cronice. Astfel, în stadiile incipiente, accentul cade pe modificarea stilului de viață și prevenție, iar în cele avansate, pe intensificarea farmacoterapiei și pe conservarea funcției reziduale a celulelor beta.

Această viziune centrată pe biologia individuală și evoluția naturală a bolii subliniază importanța **personalizării** în managementul DZ2 – cu scopul de a obține un control glicemic sustenabil, cu risc minim și cu impact pozitiv asupra prognosticului pe termen lung.[8]

12.5.7. Concluzii

Managementul diabetului zaharat tip 2 presupune o abordare complexă, multidimensională, în care comunicarea eficientă, personalizarea terapeutică și existența echipei multidisciplinare reprezintă piloni fundamentali. Departe de abordarea glucocentrică, tratamentul modern urmărește optimizarea riscului cardiovascular și renal, controlul ponderal, susținerea comportamentelor sănătoase și sprijinirea pacientului în procesul de autogestionare a bolii cronice.

În acest context, devine evident că succesul pe termen lung nu poate fi obținut fără implicarea activă a pacientului și fără un cadru terapeutic bazat pe empatie, educație și colaborare reală. Astfel, este imperios ca echipa de îngrijire să dețină nu doar competențe clinice, ci și abilități avansate de comunicare, utilizând instrumente validate precum interviul motivațional.

Totodată, având în vedere complexitatea bolii și diversitatea fenotipurilor clinice, este un avantaj în România faptul că echipa de îngrijire este coordonată de un medic specialist în diabet, nutriție și boli metabolice - profesionist care îmbină o pregătire solidă în medicină internă cu expertiză în obezitate și diabet zaharat, dar și cu cunoștințe aprofundate de nutriție și principii de educație terapeutică. Numai sub o astfel de coordonare se poate asigura coerența intervenției, adaptarea acesteia la contextul biologic și psihosocial al pacientului, precum și continuitatea îngrijirii în toate stadiile bolii.

Bibliografie:

1. American Diabetes Association. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025 Jan;48(Suppl 1):S35–S49. doi: 10.2337/dc25-S004.
2. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycaemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Report by the ADA and the EASD. *Diabetologia*. 2022 Dec;65(12):1925–1966. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2.
3. Rollnick S, Miller WR, Butler CC. Motivational Interviewing in Health Care. 2nd ed. New York: Guilford Publications; 2022.
4. American Diabetes Association. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(Suppl 1):S50–S64. doi: 10.2337/dc25-S005.

5. Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Evidence-based European recommendations for the dietary management of diabetes. *Diabetologia*. 2023 Jun;66(6):965-985. doi: 10.1007/s00125-023-05894-8.
6. American Diabetes Association. 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(Suppl 1):S146–S166. doi: 10.2337/dc25-S007.
7. American Diabetes Association. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(Suppl 1):S167–S180. doi: 10.2337/dc25-S008.
8. Gómez-Peralta F, Pinés-Corrales P, Santos E, Cuesta M, González_Albarrán O, Azriel S, On Behalf The Agora Diabeste Collaborative Group. Diabetes Management Based on the Phenotype and Stage of the Disease: An Expert Proposal from the AGORA Diabetes Collaborative Group. J Clin Med. 2024 Aug 16;13(16):4839. doi: 10.3390/jcm13164839.

Secțiunea 13. Diabetul Zaharat Gestațional

Capitolul 13.1. Etiopatogenie

Cristina-Mihaela Lăcătușu, Adina-Bianca Foșălău

13.1.1. Definiție

Definiția diabetului gestațional (DG) variază atât în funcție de momentul elaborării materialelor care au tratat această temă, cât și între diferitele organizații internaționale de profil. Termenul a fost folosit inițial pentru a descrie orice grad de alterare a toleranței la glucoză care debutează sau este depistat pentru prima oară pe parcursul sarcinii.[1] Era însă necesară diferențierea între gravidele la care hiperglicemia este suficient de importantă pentru a atinge pragurile de diagnostic utilizate pentru diabetul zaharat în afara sarcinii (precedând poate sarcina, fără a fi însă cunoscută), respectiv persoanele la care hiperglicemia este mai puțin severă, limitându-se la niveluri asemănătoare cu acelea care caracterizează în afara sarcinii prediabetul. Drept urmare, s-a propus ca termenul de DG să fie folosit doar pentru a doua categorie de situații, în timp ce pentru prima categorie s-a avansat termenul de diabet zaharat în sarcină.[1]

13.1.2. Factori de risc și protectivi pentru apariția diabetului gestațional

Existența unuia sau mai multora dintre următorii factori conduce la un risc crescut pentru apariția diabetului gestațional:[2-4]

- Excesul ponderal;
- Vârsta mai avansată a mamei;
- Istoricul familial de diabet zaharat;
- Istoricul personal de diabet gestational;
- Apartenența la un grup etnic sau rasial cu risc crescut de dezvoltare a diabetului zaharat tip 2 (descendenți ai populațiilor hispano-americană, nativ-americană, din Asia de Sud-Est sau din insulele Pacificului);
- Câștigul ponderal important în timpul sarcinii;
- Sindromul de ovar polichistic;
- Tabagismul cronic;
- Istoricul personal de nașteri de fețI morți sau de copii cu malformații congenitale.

Dimpotrivă, următoarele caracteristici se asociază cu un risc mai redus de apariție a diabetului gestațional:[3]

- Vârsta mai tânără a mamei (sub 25-30 ani);
- Rasa albă;
- IMC $\leq$25 kg/m$^{2;}$
- Absența oricăror rude de gradul I cu diabet zaharat;
- Absența istoricului personal de alterare a toleranței la glucoză sau de sarcini anterioare complicate cu diabet.

13.1.3. Patogeneza diabetului gestațional

Sarcina normală este caracterizată de o creștere progresivă a rezistenței materne la insulină, care are drept scop dirijarea preferențială a resurselor energetice și nutriționale (inclusiv a capitalului

de glucoză) către făt. Sensibilitatea la insulină poate scădea pe parcursul sarcinii cu 50-60%, inclusiv la femeile care nu prezintă alterări ale toleranței la glucoză în cursul acestei perioade.[5]

Creșterea rezistenței la insulină în organismul matern este determinată de o gamă variată de factori:[6-9]

1. Placenta secretă o serie de hormoni (hormonul lactogen placentar, prolactină placentară, hormon de creștere placentar, progesteron) care reduc sensibilitatea organismului matern la insulină. Hormonul lactogen placentar activează procesul de lipoliză; acizii grași liberi astfel produși vor activa proteinkinaza C, inhibând răspunsul insulinic. Prolactina determină creșterea producției hepatice de glucoză și disfuncție adipocitară. Progesteronul interferă cu semnalul insulinic la nivel de receptor și alterează translocarea transmembranară a GLUT-4;
2. Unii hormoni materni extraplacentari precum cortizolul, prolactina sau leptina contribuie de asemenea la reducerea insulinosensibilității. Hipercortizolismul accentuează gluconeogeneza hepatică și inhibă preluarea periferică a glucozei. În cazul în care coexistă, sindromul de ovar polichistic se asociază cu hiperprolactinemie funcțională. Hiperleptinemia cronică, de obicei prezentă pe fondul unei adipozități materne excesive, se asociază cu inhibarea expresiei membranare a receptorului insulinic și cu leptinorezistență hipotalamică. Drept urmare, este alterată capacitatea normală a leptinei de a controla apetitul și este favorizată supraalimentarea;
3. Câștigul ponderal pronunțat pe parcursul sarcinii determină atât hiperleptinemie importantă, cât și hipoadiponectinemie (care alterează translocarea transmembranară a GLUT-4);
4. Unele citokine placentare și micromolecule de ARN cu rol proinflamator sunt secretate în circulația maternă în cadrul unor vezicule extracelulare care par să fie destinate la origine unui rol (în curs de cercetare la momentul actual) în comunicarea materno-fetală fiziologică. Se creează astfel un mediu proinflamator cronic care va accentua rezistența la insulină. TNF-α inhibă fosforilarea IRS-1, determinând alterarea preluării periferice a glucozei, iar IL-6 și IL-1β au un rol de amplificatori ai cascadei inflamatorii. Mai mult, TNF-α și IL-6 alterează și semnalizarea insulinică asupra receptorilor hipotalamici ai acesteia, inhibându-i capacitatea normală de reglare a apetitului și de control a producției hepatice de glucoză. Anumite micromolecule de ARN au de asemenea rol proinflamator și alterează căile de transmitere a semnalului insulinic;
5. Excesul adipos matern preexistent, în cazul în care există, determină un grad crescut de lipoliză în organismul viitoarei gravide. Acizii grași liberi astfel eliberați vor contribui la creșterea insulinorezistenței hepatice și musculare. Odată cu apariția și progresia sarcinii, anomaliile respective constituie un teren de bază peste care se adaugă celelalte modificări generatoare de insulinorezistență.

Dacă organismul matern are o capacitate insulinosecretorie adecvată, el va putea contracara efectul factorilor care promovează o rezistență crescută la insulină prin creșterea compensatorie a secreției β-celulare, în așa fel încât valorile glicemice vor fi controlate adecvat.[10] Sarcina fiziologică este chiar caracterizată prin valori glicemice ceva mai scăzute decât cele care caracterizează populația generală.[1] Dimpotrivă, femeile care dezvoltă DG, deși au în aparență niveluri insulinemice absolute adesea ridicate, nu reușesc să își crească insulinosecreția până la cantitatea care le-ar fi necesară pentru a compensa gradul ridicat de rezistență la insulină, ceea ce conduce la apariția hiperglicemiei.[9,11]

Disfuncția insulinosecretorie parțială din cursul sarcinii care conduce la diabet gestațional se poate produce prin următoarele mecanisme:[9,12,13]

1. O predispoziție genetică determinată de polimorfisme în structura unor gene implicate în proliferarea β-celulară și procesele de transcripție a genei insulinei (HNF1A, HNF4A, TCF7L2, MTNR1B);

2. Modificări epigenetice survenite în prima parte a vieții organismului matern (hiperglicemie maternă, malnutriție *in utero*);
3. O vârstă mai avansată a mamei se asociază cu un grad de scădere parțială a funcției β-secretorii;
4. Accentuarea stresului oxidativ la nivel β-celular și alterarea insulinosecreției ca urmare a unei secreții crescute de citokine proinflamatorii precum TNF-α, IL-6 și IL-1β;
5. Disfuncție mitocondrială care conduce la apoptoză β-celulară, alterarea producției de ATP în celula β și reducerea exocitozei insulinei;
6. Scăderea efectului incretinic, cu reducerea secreției de GLP-1 și activității GIP, care conduce la o ripostă insulinică postprandială necorespunzătoare. În cazul în care sarcina survine la o femeie cu sindrom de ovar polichistic, hiperandrogenismul secundar acestuia este încă un factor care inhibă secreția de GLP-1 și alterează activitatea hormonilor incretinici;
7. Disfuncție vasculară, cu limitarea livrării de oxigen și nutrienți către pancreas, în cazul sarcinii care se asociază cu hipertensiune arterială;
8. Odată apărute, glucotoxicitatea și lipotoxicitatea generează un cerc vicios care accentuează și mai mult defectul insulinosecretor.

Deși o mare parte dintre factorii care generează insulinorezistență și deficit insulinosecretor parțial se pot remite după naștere, defectul β-secretor, terenul inflamator cronic și un grad rezidual de rezistență la insulină pot persista în multe situații.[14] Aceasta explică de ce femeile cu diabet gestațional vor prezenta pe tot parcursul vieții viitoare un risc crescut pentru reapariția hiperglicemiei.

Într-un număr mult mai mic de cazuri, disfuncția β-celulară din cadrul DG poate căpăta și o componentă autoimună. În mod fiziologic, sarcina este o condiție asociată cu un grad crescut de toleranță imună, pentru a împiedica rejetul fătului. Sistemul imun al gravidei este dominat de o imunomodulare condusă de limfocitele T helper-2, care ar trebui să suprime fenomenele autoimune. Evoluția spre disfuncție β-celulară și hiperglicemie de natură autoimună este mai rar întâlnită decât cea asociată cu fenomenele de insulinorezistență descrise anterior. Ea survine la persoane predispuse genetic, la care o vulnerabilitate β-celulară preexistentă cuplată cu stresul metabolic propriu sarcinii va duce la fenomene de apoptoză și necroză β-celulară. Se eliberează astfel în circulație o serie de antigene intracelulare care devin ținta celulelor T autoreactive și generează un răspuns imun cu potențial distructiv pentru celula β. Situații de acest fel sunt caracterizate, de fapt, prin rolul de stresor fiziologic pe care îl capătă sarcina, demascând o predispoziție autoimună subiacentă.[9]

Bibliografie:

1. Agarwal M, Boulvain M, Coetzee E, Colagiuri S, Falavigna M, Hod M, et al. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: A World Health Organization Guideline. Diabetes Res Clin Pract. 2014 Jan 3; 103(3): 341-363. doi: 10.1016/j.diabres.2013.10.012.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational diabetes mellitus. Obst Gynecol. 2018 Jan 26; 131(2): e49-e64. doi: 10.1097/aog.0000000000002501.
3. US Preventive Services Task Force. Screening for gestational diabetes. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2021 Aug 10; 326(6): 531-538. doi: 10.1001/jama.2021.11922.
4. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas. 11th ed. Diabetesatlas.org; 2025.
5. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol. 1999 Apr 1; 180(4): 903-916. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70662-9.

6. Kirwan JP, Mouzon SHD, Lepercq J, Challier JC, Huston-Presley L, Friedman JE, et al. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. Diabetes. 2002 Jul 1; 51(7): 2207-2213. doi: 10.2337/diabetes.51.7.2207.
7. Nair S, Ormazabal V, Lappas M, McIntyre HD, Salomon C. Extracellular vesicles and their potential role inducing changes in maternal insulin sensitivity during gestational diabetes mellitus. Am J Reprod Immunol. 2020 Oct 16; 85(2): e13361. doi: 10.1111/aji.13361.
8. Barbour L. New concepts in insulin resistance of pregnancy and gestational diabetes: long-term implications for mother and offspring. J Obst Gynaecol. 2003 Jan 1; 23(5): 545-549. doi: 10.1080/0144361031000156500.
9. Mittal R, Prasad K, Lemos JRN, Arevalo G, Hirani K. Unveiling Gestational Diabetes: An Overview of Pathophysiology and Management. Int J Mol Sci. 2025 Mar 5; 26(5): 2320. doi: 10.3390/ijms26052320.
10. McIntyre HD, Kampmann U, Clausen TD, Laurie J, Ma RCW. Gestational diabetes: an update sixty years after O'Sullivan and Mahan. J Clin Endocrinol Metab. 2024 Oct 11; 110(1): e19-e31. doi: 10.1210/clinem/dgae709.
11. Kühl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM: Implications for diagnosis and management. Diabetes. 1991 Dec 1; 40 (Suppl. 2): 18-24. doi: 10.2337/diab.40.2.s18.
12. Dunne F, Newman C, Alvarez-Iglesias A, Ferguson J, Smyth A, Browne M, et al. Early metformin in gestational diabetes. JAMA. 2023 Oct 3; 330(16): 1547-1556. doi: 10.1001/jama.2023.19869.
13. Feig DS. Metformin for diabetes in pregnancy. JAMA. 2023 Dec 12; 330(22): 2167-2169. doi: 10.1001/jama.2023.18589.
14. Parisi F, Milazzo R, Savasi VM, Cetin I. Maternal Low-Grade Chronic inflammation and intrauterine programming of health and disease. Int J Mol Sci. 2021 Feb 9; 22(4): 1732. doi: 10.3390/ijms22041732.

Capitolul 13.2. Screening și diagnostic

Cristina-Mihaela Lăcătușu, Alina Onofriescu

13.2.1. Scurt istoric

Termenul de „diabet gestațional” a fost utilizat pentru prima oară de către Carrington în 1957.[1] În anul 1964, O'Sullivan și Mahan au introdus primul set de criterii de diagnostic pentru DG.[2] Aceștia au efectuat la gravidele urmărite în studiu teste de toleranță orală cu 100 g glucoză anhidră, în cadrul cărora glicemiile s-au dozat pe parcursul a 3 ore după administrarea glucozei. Pragurile diagnostice finale ale criteriilor O'Sullivan au fost stabilite în funcție de riscul de dezvoltare ulterioară a diabetului zaharat la mame și utilizând metodele de dozare a glucozei disponibile la vremea respectivă.[3,4]

În 1980 și în 1999, Organizația Mondială a Sănătății a emis seturi de criterii pentru diagnosticul și clasificarea DG bazate pe valorile glicemice la 2 ore din cadrul unui test de toleranță orală cu 75 g glucoză.[5,6]

Asociațiile profesionale de pe teritoriul american au fost la început reticente în a adopta TTGO cu 75 g glucoză ca metodă de diagnostic „într-un singur pas” pentru DG, invocând dovezile limitate în sprijinul acestui protocol de evaluare. U.S. National Diabetes Data Group (NDDG) a continuat mult timp să recomande dozarea glicemiilor pe parcursul a 3 ore în cadrul unui TTGO cu 100 g glucoză.[7] Alte organizații profesionale internaționale, inclusiv American Diabetes Association (ADA), au urmat o vreme exemplul NDDG, recomandând tot efectuarea unui TTGO cu 100 g glucoză, deși pragurile de diagnostic erau sensibil diferite (și adesea variabile între grupurile profesionale) față de valorile propuse inițial de O'Sullivan, pe fondul schimbărilor tehnice survenite în metodele de dozare a glucozei plasmatice.[8]

O altă variantă recomandată de diverse grupuri de specialiști a fost diagnosticul „în doi pași” al DG. Această variantă diagnostică presupune un prim test de încărcare cu 50 g glucoză, care se poate realiza și în alte condiții decât *à jeun*, are rol de screening și se limitează la dozarea glicemiei la o oră după ingestia glucozei.[9] Pasul doi, în care se efectuează pe parcursul a 3 ore dozări glicemice în cadrul unui TTGO cu 100 g glucoză, este indicat doar acelor gravide la care testul de provocare cu 50 g glucoză dă rezultate anormale. Strategia „în doi pași” a fost adoptată și de către ADA, care o menține și în prezent printre metodele recomandate pentru diagnosticul DG.[10]

Studiul Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO), un amplu studiu de cohortă, multicentric și prospectiv, a urmărit parcursul sarcinii a 25505 gravide evaluate prin TTGO cu 75 g glucoză, raportând efectele materno-fetale negative asociate tuturor intervalelor de hiperglicemie (inclusiv cele situate sub pragurile diagnostice glicemice acceptate anterior de către OMS).[11] Drept urmare, International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) Consensus Panel a publicat în 2010 un alt set de criterii de diagnostic pentru DG.[12] Fără să abandoneze strategia „în doi pași”, ADA a adoptat în 2011 și alternativa diagnostică „într-un singur pas” bazată pe criteriile IADPSG și metoda TTGO cu 75 g glucoză.[13] În 2013 au fost din nou modificate și criteriile OMS, care au căpătat forma utilizată în prezent. Ele recomandă în continuare folosirea „dintr-un pas” a TTGO cu 75 g glucoză (în cursul căruia se recoltează însă trei valori glicemice), utilizează denumirea de „hiperglicemie în cursul sarcinii” (subîmpărțită în DG și „diabet în sarcină”) și rafinează setul de criterii de diagnostic al IADPSG.[8]

13.2.2. Protocoale de screening

Toate femeile însărcinate necesită efectuarea unuia sau mai multor teste de screening pentru DG bazate pe dozarea glicemiei plasmatice.[14] Complexitatea acestor teste, modul de combinare și

succesiunea lor, precum și momentul de aplicare pe parcursul sarcinii fac obiectul unor recomandări variabile atât de la o generație la alta, cât și între diversele organizații profesionale.

Ideal vorbind, toate femeile ar trebui să fie evaluate ***anterior momentului concepției***, pentru identificarea unei eventuale hiperglicemii.[10] În cazul în care aceasta nu se confirmă, majoritatea organizațiilor profesionale recomandă screening pentru DG în săptămânile 24-28 de sarcină.[10,14,15]

Având însă în vedere imposibilitatea frecventă a punerii în practică a unui bilanț preconcepțional universal, unele autorități profesionale susțin că femeile cu exces ponderal și alți factori de risc pentru diabetul zaharat, care ar putea asocia un diabet zaharat tip 2 nediagnosticat, ar putea beneficia de pe urma unui ***screening precoce*** pe parcursul sarcinii, preferabil înainte de săptămâna 15 de sarcină, odată cu inițierea îngrijirilor prenatale.[10,15] Drept urmare, ADA a publicat în ultimii ani o listă de criterii prin care gravidele care nu au beneficiat de bilanț preconcepțional pot fi selectate în vederea efectuării procedurilor de screening precoce. În prezent această listă este identică cu cea utilizată pentru identificarea persoanelor adulte asimptomatice care necesită screening pentru diabet și prediabet în afara sarcinii.[10]

Alegerea unui test adecvat pentru screeningul precoce al hiperglicemiei în sarcină este însă mai dificilă, deoarece fiecare organizație profesională aplică un protocol diferit. Față de screeningul selectiv al grupelor de risc, ghidat de algoritmul de selecție amintit mai sus, ADA se reorientează în prezent spre extinderea indicațiilor de screening și recomandă ca, acolo unde este posibil, toate gravidele care nu au beneficiat de screening preconcepțional să efectueze înainte de săptămâna 15 de sarcină un bilanț prin dozarea glicemiei *à jeun* și a HbA1c, în eventualitatea că valori de 110-125 mg/dL (6,1-6,9 mmol/L), respectiv 5,7-6,4% ar putea depista o disglicemie precoce.[10] Alte organizații profesionale limitează încă indicațiile screeningului precoce doar la gravidele cu risc, pentru care recomandă fie utilizarea unui TTGO cu 75 g glucoză, efectuat după același protocol ca în populația generală, fie un protocol de screening în „doi pași", în care un prim test de provocare cu 50 g glucoză are drept rol selectarea acelor gravide cu rezultate anormale care vor fi supuse ulterior unui TTGO cu 100 g glucoză.[14] Chiar dacă screening-ul precoce dă rezultate negative pentru DG, evaluările trebuie repetate și în săptămâna 24-28 de sarcină, deoarece multe dintre gravidele care prezintă un bilanț inițial de screening normal pot dezvolta ulterior diabet gestațional.[10,14]

Dacă screeningul preconcepțional și/sau precoce nu au identificat nici un grad de hiperglicemie, toate gravidele care ajung ***în săptămânile 24-28 de sarcină*** vor fi supuse unui protocol de screening al DG. OMS recomandă utilizarea „într-un singur pas" a unui TTGO extins cu 75 g glucoză, în cursul căruia se dozează glicemiile *à jeun*, la o oră și la două ore. Practic, este vorba despre strategia de diagnostic propusă de IADPSG, însă rezultatele TTGO sunt interpretate nuanțat, fiind introduse și niște praguri superioare de diagnostic al DG pentru valorile *à jeun* și la două ore.[8] ADA recomandă fie strategia de screening „într-un singur pas" bazată pe protocolul de lucru și criteriile IADPSG (fără să mai menționeze însă în mod expres limitele glicemice superioare care permit utilizarea termenului de DG), fie strategia „în doi pași", în care un prim test de încărcare cu 50 g glucoză este utilizat pentru selectarea gravidelor care vor efectua ulterior un TTGO cu 100 g glucoză și cu dozări glicemice pe parcursul a 3 ore.[10] Unele organizații profesionale ale obstetricienilor recomandă doar strategia diagnostică „în doi pași".[14]

13.2.3. Criterii de diagnostic și interpretarea lor în contextul sarcinii

În cazul în care hiperglicemia este identificată în cadrul screeningului prenatal sau al screeningului precoce (înainte de săptămâna 15 de sarcină), valorile glicemice vor fi interpretate conform setului de criterii valabil pentru diabetul diagnosticat în afara sarcinii.[10]

Interpretarea rezultatelor furnizate de strategiile de diagnostic „într-un singur pas” sau „în doi pași”, cel mai adesea aplicate în săptămânile 24-28 de sarcină, este ceva mai nuanțată; criteriile folosite în prezent de către principalele organizații profesionale sunt sistematizate în tabelul 13.2.1.

Tabelul 13.2.1. Criterii de diagnostic utilizate în cadrul screening-ului DG prin strategiile „într-un pas” sau „în doi pași”

	À jeun	La o oră	La două ore	La trei ore
OMS – strategia „într-un pas” (TTGO cu 75 g glucoză); o singură valoare anormală este suficientă pentru diagnostic[8]				
Diabet în sarcină	≥126 mg/dL (7 mmol/L)	-	≥200 mg/dL (11,1 mmol/L)	-
(se adaugă criteriul referitor la o glicemie întâmplătoare ≥200 mg/dL (11,1 mmol/L) în prezența simptomelor)				
Diabet gestațional	92-125 mg/dL (5,1-6,9 mmol/L)	≥180 mg/dL (10 mmol/L)	153-199 mg/dL (8,5-11 mmol/L)	-
ADA și IADPSG – strategia „într-un pas” (TTGO cu 75 g glucoză); o singură valoare anormală este suficientă pentru diagnostic[10,12]				
Diabet gestațional	≥92 mg/dL (5,1 mmol/L)	≥180 mg/dL (10 mmol/L)	≥153 mg/dL (8,5 mmol/L)	-
ADA – strategia „în doi pași”[10]				
Pasul 1 – test de încărcare cu 50 g glucoză (nu necesită condiții de efectuare à jeun)				
	-	≥130 mg/dL (7,2 mmol/L)	-	-
Pasul 2 – TTGO cu 100 g glucoză (necesită condiții à jeun; se aplică femeilor cu rezultate anormale la testul de încărcare cu 50 g glucoză); sunt necesare minimum două valori anormale pentru diagnostic				
Diabet gestațional	≥95 mg/dL (5,3 mmol/L)	≥180 mg/dL (10 mmol/L)	≥155 mg/dL (8,6 mmol/L)	≥140 mg/dL (7,8 mmol/L)

OMS folosește denumirea de „diabet în sarcină” pentru situațiile în care hiperglicemia ajunge la niveluri egale sau mai mari cu cele care definesc diabetul în afara sarcinii și restrânge denumirea de „diabet gestațional” pentru hiperglicemiile de severitate intermediară, precizând că ambele titulaturi pot fi folosite indiferent de momentul în care a fost efectuat screeningul pe parcursul sarcinii.[8] ADA folosește pentru toate situațiile rezultate din screeningul precoce și care corespund valorilor diagnostice din afara sarcinii denumirea de „diabet care complică sarcina” și recomandă utilizarea acelorași categorii etiologice folosite în populația generală; în majoritatea cazurilor este vorba despre diabet zaharat tip 2, fiind mult mai rare situațiile de diabet tip 1 sau monogenic. Metodele terapeutice se aleg în funcție de forma de diabet, cu condiția să fie acceptate și în prezența sarcinii. Termenul de „diabet gestațional” este aplicat de către ADA acelor gravide diagnosticate în săptămânile 24-28 de sarcină prin strategiile „într-un pas” sau „în doi pași”, conform valorilor menționate anterior.[10]

Bibliografie:

1. Carrington ER, Shuman CR, Reardon HS. Evaluation of the prediabetic state during pregnancy. Obst Gynecol. 1957 Jun 1; 9(6): 664-669. doi: 10.1097/00006250-195706000-00008.
2. O’Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes. 1964 May 1; 13: 278-285. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14166677.
3. McIntyre HD, Kampmann U, Clausen TD, Laurie J, Ma RCW. Gestational diabetes: an update sixty years after O’Sullivan and Mahan. J Clin Endocrinol Metab. 2024 Oct 11; 110(1): e19-e31. doi: 10.1210/clinem/dgae709.
4. O’Sullivan JB, Charles D, Mahan CM, Dandrow RV. Gestational diabetes and perinatal mortality rate. Am J Obst Gynecol. 1973 Aug 1; 116(7): 901-904. doi: 10.1016/s0002-9378(16)33834-0.
5. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second Report. Technical Report Series 646. Geneva: World Health Organization; 1980.

6. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2 ed. Geneva: World Health Organization; 1999.
7. National Diabetes Data Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes. 1979 Dec 1; 28(12): 1039-1057. doi: 10.2337/diab.28.12.1039.
8. Agarwal M, Boulvain M, Coetzee E, Colagiuri S, Falavigna M, Hod M, et al. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: A World Health Organization Guideline. Diabetes Res Clin Pract. 2014 Jan 3; 103(3): 341-363. doi: 10.1016/j.diabres.2013.10.012.
9. Danilenko-Dixon DR, Van Winter JT, Nelson RL, Ogburn PL. Universal versus selective gestational diabetes screening: Application of 1997 American Diabetes Association recommendations. Am J Obst Gynecol. 1999 Oct 1; 181(4) :798-802. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70304-2.
10. ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Balapattabi K, Beverly EA, Early KB, et al. 2. Diagnosis and Classification of diabetes: Standards of Care in Diabetes – 2025. Diabetes Care. 2024 Dec 9; 48(Suppl. 1): S27-S49. doi: 10.2337/dc25-s002.
11. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. New Engl J Med. 2008 May 7; 358(19): 1991-2002. doi: 10.1056/nejmoa0707943.
12. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care. 2010 Feb 28; 33(3): 676-682. doi: 10.2337/dc09-1848.
13. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2010 Dec 30; 34 (Suppl.): S62-S69. doi: 10.2337/dc11-s062.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational diabetes mellitus. Obst Gynecol. 2018 Jan 26; 131(2): e49-e64. doi: 10.1097/aog.0000000000002501.
15. US Preventive Services Task Force. Screening for gestational diabetes. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2021 Aug 10; 326(6): 531-538. doi: 10.1001/jama.2021.11922.

Capitolul 13.3. Complicații materno-fetale

Cristina-Mihaela Lăcătușu, Elena-Daniela Grigorescu

13.3.1. Complicații fetale pe termen mediu (în cursul sarcinii)

Printre cele mai frecvente afectări fetale asociate diabetului gestațional se numără sarcinile cu feți mari pentru vârsta gestațională, macrosomia fetală (definită ca o greutate la naștere ≥4000 g) și anomaliile care pot surveni în dezvoltarea creierului și ochilor.[1] Gravidele cu DG nasc mai frecvent copii care necesită îngrijiri neonatale și eventual suport respirator în unitatea de terapie intensivă specifică. Mai rar, se pot înregistra chiar și cazuri de devitalizare fetală, cu nașterea unui copil mort.[2,3]

Creșterea dimensiunilor fetale se explică prin prezența unor cantități crescute de glucoză, aminoacizi și acizi grași liberi în sângele matern, ca urmare a insulinorezistenței prezentă în organismul gravidei. Acești nutrienți traversează bariera placentară și determină hiperplazia compensatorie a pancreasului fetal și hiperinsulinism fetal reactiv, care va conduce la accentuarea fenomenelor anabolice și la creșterea excesivă a țesuturilor insulinodependente.[1,4] Hiperinsulinismul fetal se poate asocia după naștere cu un risc mai mare de hipoglicemie neonatală.[1] Dacă anabolismul pronunțat determină producerea unor cantități mari de eritropoietină, aceasta poate determina policitemie și icter neonatal.[3] Din punct de vedere mecanic, trecerea prin canalul de naștere a unui făt de mari dimensiuni poate antrena un risc crescut pentru distocie de umăr, fracturi sau pareza unor trunchiuri nervoase.[2] Prevalența mare a sarcinilor cu feți de dimensiuni crescute a determinat specialiștii obstetricieni să recomande supravegherea ecografică riguroasă a tuturor gravidelor cu DG.[5] Terapia adecvată a DG în perioada dintre diagnostic și momentul nașterii permite un control mai bun al dimensiunilor fătului și reduce riscul complicațiilor mecanice la naștere.[6,7]

Anomaliile retiniene și cerebrale ale fătului par să fie datorate unor niveluri placentare anormale de transportori ai acidului docosahexaenoic, care este esențial pentru o dezvoltare normală a acestor structuri nervoase.[8]

În câteva dintre cazurile în care mamele primesc pe parcursul sarcinii tratament insulinic pentru controlul valorilor glicemice, efectele asupra fătului pot consta într-o dezvoltare insuficientă (nou-născuți mici pentru vârsta gestațională) sau în hipoglicemii neonatale secundare administrării de insulină în perioada antepartum.[2]

13.3.2 Complicații pe termen lung asupra copilului (în perioada postpartum)

Severitatea hiperglicemiei materne prezintă o corelație lineară cu incidența obezității pe parcursul vieții ulterioare a copilului.[1] Unele date experimentale sugerează că mediul fetal hiperinsulinemic și impregnat cu o mare cantitate de nutrienți va determina inflamație hipotalamică fetală, ceea ce antrenează ulterior anomalii metabolice de durată care pot persista pe întreaga durată a vieții unui copil născut dintr-o mamă cu DG.[9] Pe lângă aceste rezultate experimentale, unele studii clinice la copiii născuți din mame cu DG și aflați în perioada prepubertară au identificat alterări anatomice și funcționale ale hipotalamusului, regiunilor hipocampice și corticale, inclusiv semne de insulinorezistență centrală și scăderea excitabilității și neuroplasticității corticale.[3]

Date provenite din monitorizarea pe termen lung a copiilor născuți de către gravidele din studiul HAPO sugerează că acest tip de copii va prezenta alterări ale sensibilității la insulină și ale funcției β-celulare invers proporționale cu severitatea hiperglicemiei materne, ceea ce conduce la un risc crescut al descendenților pentru sindrom metabolic și disglicemie pe parcursul vieții.[1,2] Practic, unii copii moștenesc de la mamă o predispoziție genetică pentru insulinorezistență și diabet, pe lângă care se mai

pot adăuga și modificările epigenetice survenite pe parcursul vieții *in utero*, precum și potențialul diabetogen al excesului de greutate pe care un asemenea copil îl poate adesea menține și după naștere.[1]

13.3.3. Complicații materne pe termen mediu (în cursul sarcinii)

Pe parcursul sarcinii, gravidele cu diabet gestațional prezintă un risc crescut pentru hipertensiune de sarcină și preeclampsie, polihidramnios, naștere prematură, naștere asistată procedural (prin instrumentare mecanică sau proceduri chirurgicale) și leziuni ale canalului de naștere în cursul expulziei unui făt de mari dimensiuni.[1,2] În cazuri grave, aceste complicații directe se pot asocia și cu convulsii, accidente vasculare cerebrale sau chiar deces matern.[5]

Hipertensiunea de sarcină și preeclampsia sunt favorizate de modificarea reactivității vasculare ca urmare a disfuncției endoteliale și a inflamației cronice produse prin deversarea unor cantități mari de TNF-α și IL-6 în circulația maternă.[2,10-12]

Frecvența nașterilor prin operație cezariană se corelează cu severitatea hiperglicemiei.[1] Odată diagnosticat DG, aplicarea unui tratament eficient al hiperglicemiei poate conduce la reducerea necesarului de intervenții cezariene.[6,7]

Subgrupul gravidelor care necesită tratament farmacologic pentru controlul DG poate înregistra episoade hipoglicemice materne secundare tratamentului insulinic.[2]

Gravidele cu DG prezintă de asemenea un nivel crescut de distres psihologic, care este generat de ecoul negativ al diagnosticului, necesitatea implementării unor măsuri de management glicemic riguros (monitorizare glicemică frecventă, uneori schimbări substanțiale ale stilului de viață sau introducerea tratamentului insulinic), necesitatea unui program frecvent de monitorizare obstetricală și anxietatea generată de potențialele complicații obstetricale și fetale.[1,13]

13.3.4. Complicații materne pe termen lung (în perioada postpartum)

Femeile care au prezentat DG pe parcursul unei sarcini prezintă un risc ulterior crescut de a dezvolta diabet zaharat persistent. Per ansamblu, aproximativ jumătate dintre femeile cu antecedente de DG dezvoltă o formă sau alta de disglicemie în următoarea decadă după diagnostic și au un risc de 10-11 ori mai mare pentru apariția diabetului zaharat față de populația generală.[1,14]

Cele mai multe dintre fostele gravide cu DG tind să dezvolte diabet zaharat tip 2. Pe lângă persistența unora dintre factorii care au determinat insulinorezistență în timpul sarcinii (excesul ponderal anterior sarcinii, câștigul ponderal important în cursul sarcinii etc.), deficitul β-secretor parțial și inflamația cronică au de asemenea tendința frecventă să se perpetueze în perioada postpartum.[1,15]

Mult mai rar, și mai ales la gravidele care au dezvoltat DG în ciuda unei vârste tinere și a unui status ponderal normal, se poate întâmpla ca mecanismul de producere a hiperglicemiei să fie de natură autoimună. Perioada de toleranță imună asociată sarcinii poate fi urmată postpartum de un rebound al sistemului imunitar, cu activarea unor mecanisme de distrucție β-celulară autoimună la persoanele predispuse genetic.[1]

Riscul de boală cardiovasculară este de asemenea crescut în perioada postpartum la femeile care au prezentat DG pe parcursul unei sarcini, putându-se chiar dubla față de valorile din populația generală.[1,16] Antecedentele de DG predispun la dezvoltarea obezității, dislipidemiei și hipertensiunii arteriale, care sunt factori de risc pentru boala cardiovasculară.[1] Unele date susțin că prezența DG în antecedente se asociază cu creșterea depunerilor de calciu în peretele coronarian și cu tendința de îngroșare a intimei carotidiene.[1] Există de asemenea studii care au identificat o legătură între antecedentele de DG și riscurile mai mari pentru tromboză venoasă profundă și boală cronică de rinichi.[17,18]

Comparativ cu femeile care necesită tratament farmacologic pentru controlul DG, femeile care reușesc să își controleze valorile glicemice în cursul sarcinii doar prin măsuri de optimizare a stilului

de viață, mai ales dacă și alăptează în perioada postpartum, vor prezenta ulterior un risc parțial redus pentru dezvoltarea diabetului zaharat tip 2 și a bolii cardiovasculare.[1]

Bibliografie:

1. Mittal R, Prasad K, Lemos JRN, Arevalo G, Hirani K. Unveiling Gestational Diabetes: An Overview of Pathophysiology and Management. Int J Mol Sci. 2025 Mar 5; 26(5): 2320. doi: 10.3390/ijms26052320.
2. US Preventive Services Task Force. Screening for gestational diabetes. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2021 Aug 10; 326(6): 531-538. doi: 10.1001/jama.2021.11922.
3. McIntyre HD, Kampmann U, Clausen TD, Laurie J, Ma RCW. Gestational diabetes: an update sixty years after O'Sullivan and Mahan. J Clin Endocrinol Metab. 2024 Oct 11; 110(1): e19-e31. doi: 10.1210/clinem/dgae709.
4. Ornoy A, Becker M, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Diabetes during Pregnancy: A Maternal Disease Complicating the Course of Pregnancy with Long-Term Deleterious Effects on the Offspring. A Clinical Review. Int J Mol Sci. 2021 Mar 15; 22(6): 2965. doi: 10.3390/ijms22062965.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational diabetes mellitus. Obst Gynecol. 2018 Jan 26; 131(2): e49-e64. doi: 10.1097/aog.0000000000002501.
6. Pillay J, Donovan L, Guitard S, Zakher B, Korownyk C, Gateset M, et al. Screening for Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review to Update the 2014 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2021 Aug (Evidence Synthesis, No. 204). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573100/.
7. Pillay J, Donovan L, Guitard S, Zakher B, Gates M, Gates A, et al. Screening for gestational diabetes. JAMA. 2021 Aug 10; 326(6): 539-562. doi: 10.1001/jama.2021.10404.
8. Wicklow B, Retnakaran R. Gestational Diabetes Mellitus and Its Implications across the Life Span. Diabetes Metab J. 2023 Feb 8; 47(3): 333-344. doi: 10.4093/dmj.2022.0348.
9. Moon JH, Jang HC. Gestational Diabetes Mellitus: Diagnostic Approaches and Maternal-Offspring Complications. Diabetes Metab J. 2022 Jan 28; 46(1): 3-14. doi: 10.4093/dmj.2021.0335.
10. Williams D. Pregnancy: a stress test for life. Curr Opin Obst Gynecol. 2003 Nov 11; 15(6): 465-471. doi: 10.1097/00001703-200312000-00002.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG Practice Bulletin No. 222: Gestational hypertension and preeclampsia. Obst Gynecol. 2020 May 22; 135(6): e237-e260. doi: 10.1097/aog.0000000000003891.
12. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. J Clin Invest. 2006 Jul 3; 116(7): 1793-1801. doi: 10.1172/jci29069.
13. Davidsen E, Maindal HT, Rod MH, Olesen K, Byrne M, Damm P, et al. The stigma associated with gestational diabetes mellitus: A scoping review. EClinicalMedicine. 2022 Aug 11; 52: 101614. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101614.
14. Butalia S, Donovan L, Savu A, Johnson J, Edwards A, Kaul P. Postpartum Diabetes Testing Rates after Gestational Diabetes Mellitus in Canadian Women: A Population-Based Study. Can J Diabetes. 2017 May 12; 41(6): 613-620. doi: 10.1016/j.jcjd.2016.12.013.
15. Parisi F, Milazzo R, Savasi VM, Cetin I. Maternal Low-Grade Chronic inflammation and intrauterine programming of health and disease. Int J Mol Sci. 2021 Feb 9; 22(4): 1732. doi: 10.3390/ijms22041732.

16. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, Judd SE, Rexrode KM, Hlatky MA, et al. Adverse Pregnancy Outcomes and Cardiovascular Disease Risk: Unique Opportunities for Cardiovascular Disease Prevention in Women: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation. 2021 Mar 29; 143(18): e902-e916. doi: 10.1161/cir.0000000000000961.
17. Christensen MH, Rubin KH, Petersen TG, Nohr EA, Vinter CA, Andersen MS, et al. Cardiovascular and metabolic morbidity in women with previous gestational diabetes mellitus: a nationwide register-based cohort study. Cardiovasc Diabetol. 2022 Sep 9; 21(1): 179. doi: 10.1186/s12933-022-01609-2.
18. Christensen MH, Bistrup C, Rubin KH, Nohr EA, Vinter CA, Andersen MS, et al. Kidney disease in women with previous gestational diabetes mellitus: a Nationwide Register-Based Cohort study. Diabetes Care. 2023 Dec 15; 47(3): 401-408. doi: 10.2337/dc23-1092.

Capitolul 13.4. Management în timpul sarcinii

Cristina-Mihaela Lăcătușu, Bogdan-Mircea Mihai

13.4.1. Prevenția diabetului gestațional

Prevenirea hiperglicemiei instalată pe fondul sarcinii constituie un deziderat ambițios și, prin urmare, dificil de implementat în practică. La ora actuală se consideră că măsurile de optimizare a stilului de viață (dietă sănătoasă, activitate fizică etc.) pot reduce riscul de apariție a DG, dar eficiența lor este semnificativă mai ales dacă sunt implementate precoce pe parcursul sarcinii (primul trimestru de sarcină sau prima parte a trimestrului doi de sarcină).[1]

13.4.2. Tratamentul diabetului gestațional

Scopurile tratamentului DG sunt controlul valorilor glicemice, prevenirea câștigului ponderal matern excesiv pe parcursul sarcinii și al creșterii fetale anormale și reducerea riscului de producere a complicațiilor materno-fetale.[2,3]

Introducerea telemedicinei ca metodă suplimentară de management a femeilor cu DG, pe lângă vizitele medicale față-în-față, a oferit rezultate mai bune decât managementul exclusiv prin consultații *on-site*.[1]

Până la 70-85% dintre gravidele diagnosticate cu DG își pot controla valorile glicemice prin acțiuni de optimizare a stilului de viață, constând în terapie medicală nutrițională, activitate fizică și măsuri de control al greutății care vor fi adaptate în funcție de greutatea pregestațională a mamei.[1] Restul cazurilor necesită terapie farmacologică de control glicemic, care constă de multe ori în tratament insulinic. Unele organizații profesionale ale obstetricienilor subclasifică DG în funcție de absența sau prezența tratamentului farmacologic, distingând așa-numitul diabet gestațional controlat prin dietă (clasa A1) și, respectiv, DG care necesită medicație antihiperglicemiantă, încadrat în clasa A2.[2]

13.4.2.1. Monitorizarea glicemică la pacientele cu diabet gestațional

Preluând modelul urmat de American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), ADA recomandă ținte glicemice ușor diferite pentru cele două categorii de paciente cu DG (tabelul 13.4.1).[1,2]

Tabelul 13.4.1. Ținte glicemice utilizate pentru ghidarea tratamentului antihiperglicemiant în DG[1,2]

À jeun	La o oră postprandial	La două ore postprandial
Diabet gestațional tratat fără insulină (DG clasa A1)		
<95 mg/dL (5,3 mmol/L)	<140 mg/dL (7,8 mmol/L)*	<120 mg/dL (6,7 mmol/L)*
Diabet gestațional tratat cu insulină (DG clasa A2)		
70-95 mg/dL (3,9-5,3 mmol/L)	110-140 mg/dL (6,1-7,8 mmol/L)*	100-120 mg/dL (5,6-6,7 mmol/L)*

*Controlul glicemiilor postprandiale presupune atingerea uneia dintre cele două categorii de ținte glicemice (la o oră SAU la două ore postprandial).

Automonitorizarea glicemică oferă gravidelor cu DG și personalului medical informații valoroase legate de evoluția glicemiilor în condiții *à jeun* și postprandiale. Regimul de automonitorizare poate merge până la unul intensiv, cu patru determinări pe zi (*à jeun* și după fiecare masă principală); situațiile în care numărul testărilor zilnice se limitează la mai puțin de două sunt, în general, rare și constă, mai ales, în cazurile de DG clasa A1, la care s-a obținut deja controlul glicemic prin măsurile dietetice.[2] Media glicemică *à jeun* este predictivă pentru masa grasă a nou-născutului, și prin urmare

aceste valori trebuie riguros monitorizate.[2] Gravidele cu DG au fost una dintre primele categorii populaționale la care s-au studiat și demonstrat beneficiile testărilor glicemice la o oră postprandial, constând într-o calitate superioară a controlului glicemic, o incidență mai redusă a sarcinilor cu feți mici pentru vârsta gestațională și rate mai scăzute ale intervențiilor cezariene impuse de disproporții cefalo-pelvine.[4] La momentul actual se recomandă testarea glicemică fie la una, fie la două ore postprandial (și nu în ambele momente), fiindcă nu există încă dovezi care să ateste superioritatea unuia dintre regimurile de monitorizare față de celălalt.[1,2]

Spre deosebire de femeile cu diabet preexistent care aleg să ducă o sarcină, la care există numeroase dovezi legate de beneficiile oferite de sistemele de monitorizare continuă a glucozei interstițiale, încă nu s-au adunat suficiente date care să sprijine emiterea unor recomandări similare pentru gravidele cu DG.[1]

13.4.2.2. Tratamentul nefarmacologic al diabetului gestațional

Femeile cu DG la care se implementează măsuri de optimizare a stilului de viață prezintă rezultate superioare în ceea ce privește incidența macrosomiei, a sarcinilor cu feți mari pentru vârsta gestațională și a masei grase mari a nou-născutului, precum și șanse mai mari de a atinge obiectivele ponderale la un an după naștere.

Terapia medicală nutrițională a DG ar trebui să fie individualizată cu ajutorul unui profesionist în domeniul medical cu experiență în tratamentul DG. Aportul caloric trebuie să fie suficient pentru a permite hrănirea fătului și a menține un bun echilibru nutrițional al mamei. Nu există destule dovezi pentru a afirma că acesta trebuie să se încadreze în anumite ținte energetice zilnice sau să fie diferit de aportul caloric al mamelor fără DG. Restricțiile severe ale diverșilor macronutrienți trebuie evitate, mai ales dietele cetogene (care limitează aportul alimentar de glucide) sau paleo (care limitează aportul proteic și de micronutrienți provenit din produse lactate).[1] Reducerea drastică a aportului alimentar de glucide și înlocuirea lui cu grăsimi va determina, prin accentuarea lipolizei, o creștere a nivelului acizilor grași liberi, ceea ce poate agrava insulinorezistența maternă și determina un exces de creștere fetală.[5-7] Există de asemenea temerea că dietele cetogene ar putea frâna dezvoltarea fetală, crescând riscul de deficite cognitive și motorii ale copilului.[8] Pe de altă parte, cantități de glucide de 50-60% din rația calorică zilnică pot determina la mamă un câștig ponderal mai pronunțat și hiperglicemie postprandială.[2] Dieta gravidelor cu DG, la fel ca cea a gravidelor cu diabet preexistent, trebuie să asigure zilnic minimum 175 g glucide (35% din rația energetică zilnică), 71 g proteine și 28 g fibre.[1,9] Glucidele folosite trebuie să facă parte mai ales din categoria carbohidraților complecși, cu index glicemic mediu sau redus și efect hiperglicemiant postprandial limitat.[1] Acestea trebuie distribuite omogen pe 3 mese și 2-3 gustări, pentru a evita excursiile glicemice postprandiale ample.[2,10] O dietă care favorizează consumul de glucide cu index glicemic limitat îmbunătățește controlul glicemic și greutatea fetală, reduce necesitatea inițierii tratamentului cu insulină și necesarul terapeutic de insulină, precum și insulinorezistența, inflamația și nivelul colesterolului seric.[2,11,12] Trebuie de asemenea, modificată calitatea lipidelor alimentare, cu reducerea proporției lipidelor saturate, evitarea surselor alimentare de lipide *trans* și utilizarea preponderentă a surselor de lipide mono- și polinesaturate.[1]

Femeile cu DG și fără alte probleme de sănătate ar trebui să efectueze în timpul sarcinii *activitate fizică* aerobă de intensitate moderată timp de cel puțin 150 minute pe săptămână; în mod ideal, aceasta ar trebui repartizată cât mai omogen pe parcursul săptămânii. Implementarea unui astfel de program de activitate fizică are capacitatea de a ameliora insulinorezistența, de a îmbunătăți statusul cardiorespirator și de a limita gradul de câștig ponderal pe parcursul sarcinii.[1,13] Activitatea fizică de intensitate moderată desfășurată după mese poate ajuta la controlul glicemiilor postprandiale.[3] De asemenea, se pot obține ameliorări ale valorilor glicemice globale și reducerea necesității de inițiere a insulinoterapiei, respectiv a dozelor de insulină acolo unde aceasta este necesară. Dacă schimbarea față

de nivelul anterior de activitate fizică este marcată, ea ar trebui efectuată numai după o evaluare riguroasă a stării de sănătate.[1,14]

14.4.2.3. Tratamentul farmacologic al diabetului gestațional

Indicațiile de inițiere a tratamentului farmacologic în DG sunt reprezentate de imposibilitatea obținerii controlului glicemic după 1-2 săptămâni de optimizare a stilului de viață, respectiv creșterea fetală peste percentila 75.[15]

Insulina este principalul agent farmacologic utilizat pentru controlul glicemiilor la gravidele cu DG care nu ating țintele glicemice doar prin măsuri de optimizare a stilului de viață. Transferul transplacentar al insulinei este neglijabil, ceea ce asigură siguranța fetală.[2,3,13] Alegerea preparatelor de insulină și a schemelor de administrare se face individualizat, în funcție de profilele glicemice, disponibilitatea locală și eventualele considerente legate de costuri.[8] Se pot folosi fie preparate de insulină umană cu acțiune scurtă sau prelungită, fie analogi de insulină cu acțiune prandială (lispro, aspart) sau bazală (detemir); pentru insulina glargine nu există date sistematice, dar experiența clinică nu sugerează efecte nedorite ale utilizării acesteia în sarcină; pentru insulinele glulisine și degludec nu există încă suficientă experiență. Regimurile bazal-bolus de preparate insulinice sunt necesare atunci când hiperglicemia este prezentă atât în condiții *à jeun*, cât și postprandiale; pe de altă parte, dacă valorile glicemice sunt necontrolate numai în anumite momente ale zilei, pot fi adoptate și scheme atipice de insulinoterapie, utilizând preparate insulinice adaptate necesităților de control glicemic țintit, fie în perioada *à jeun*, fie în unele perioade postprandiale. Inițierea tratamentului se face cu 0,3 unități/kg corp/zi, urmând ca dozele să fie titrate progresiv până la cantități de 1 unitate/kg corp/zi.[13] Adăugarea tratamentului cu insulină poate ameliora rezultatele materno-fetale perinatale.[16] Principalele probleme pe care le antrenează insulinoterapia sunt riscul de hipoglicemie, distresul pe care îl cauzează gravidei, disponibilitatea uneori limitată și costurile ridicate pe care le presupun resursa umană implicată în îngrijire, preparatele de insulină și mijloacele de monitorizare necesare pentru a urmări evoluția valorilor glicemice.[3]

Unele studii în cursul cărora s-a administrat *metformin* la gravidele cu DG au dovedit că acesta are un potențial mai redus decât insulina de a induce hipoglicemie neonatală și câștig ponderal matern în cursul sarcinii.[1,17-19] Există de asemenea unele dovezi care atestă beneficii ale tratamentului cu metformin în reducerea ratei de conversie la tratamentul insulinic și în scăderea riscului pentru hipertensiune de sarcină și a numărului de sarcini cu feți mici pentru vârsta gestațională.[17,19,20] Administrat la femei cu factori de risc pentru dezvoltarea DG (obezitate, sindrom de ovar polichistic sau insulinorezistență precedând sarcina), metforminul nu a reușit însă să prevină instalarea DG, și nici avortul spontan la femeile cu ovare polichistice.[21,22] Întrucât metforminul traversează cu ușurință bariera placentară, concentrațiile pe care le realizează în sângele de la nivelul cordonului ombilical sunt cel puțin la fel de mari ca și nivelurile metforminemiei materne.[1] Prin urmare, fătul poate suferi de pe urma efectelor pe care metforminul le exercită asupra maturării și diferențierii celulare.[23] Într-unul din studiile efectuate pe descendenții de 7-9 ani ai mamelor care fuseseră tratate cu metformin sau insulină pe parcursul sarcinilor complicate cu DG, expunerea intrauterină la metformin a fost urmată de valori mai mari ale greutății, circumferinței abdominale și raportului circumferință abdominală/înălțime decât cele înregistrate la copiii născuți din mame tratate cu insulină.[24] Alte date sugerează că tratarea DG cu metformin poate fi urmată de nașterea unor copii mici pentru vârsta gestațională, care prezintă un „fenotip econom” și cheltuieli energetice scăzute, ceea ce îi expune la un risc mai mare de acumulare a excesului adipos pe parcursul vieții.[25,26] Dată fiind ambiguitatea acestor rezultate, la momentul actual există o mare variabilitate a recomandărilor referitoare la utilizarea metforminului pentru gravidele cu DG. În timp ce unele țări au admis deja folosirea terapiei cu metformin în sarcina complicată cu DG, alte asociații profesionale evită să îl includă printre medicațiile larg recomandate acestor gravide, fiind mai degrabă considerat la momentul actual ca o terapie de rezervă, care este destinată acelor persoane

cu posibilități limitate de acces la insulinoterapie pe fondul diverselor considerente economico-financiare, culturale și/sau legate de preferințele personale.[1,3,27,28] La femeile cu ovare polichistice, la care metforminul a fost introdus în tratament înaintea momentului concepției pentru a stimula ovulația, ADA recomandă oprirea sa până la finalul primului trimestru de sarcină.[1]

Deși au existat studii care au raportat unele beneficii induse de controlul valorilor glicemice din DG cu *glibenclamid*, trebuie luat în considerare că acesta, ca și celelalte sulfonilureice, determină un risc crescut de hipoglicemie maternă. În plus, glibenclamidul traversează placenta și poate crește riscul de hipoglicemie neonatală și macrosomie.[1,29]

Medicațiile antihiperglicemiante inovatoare (inhibitori de DPP-4, agoniști de receptori de GLP-1, inhibitori de SGLT-2) nu beneficiază la ora actuală de suficiente dovezi care să permită folosirea lor la gravidele cu DG. Utilizarea *tiazolidindionelor* și a *inhibitorilor de α-glucozidază* nu este aprobată în sarcină.[1,3]

13.4.3. Managementul obstetrical

13.4.3.1. Monitorizarea antenatală

În protocoalele de monitorizare a mamei, frecvența de măsurare a tensiunii arteriale și de dozare a probelor urinare variază între 1-2 și, respectiv, 4 săptămâni, în funcție de recomandările fiecărei organizații profesionale.[2,30] Sunt, de asemenea, variabile recomandările referitoare la frecvența ecografiilor cu care se urmăresc dimensiunile fetale, cantitatea de lichid amniotic, funcția placentară (intervale situate în general între 2-4 și 6 săptămâni), respectiv la momentul primei evaluări ecografice (28 sau 32 săptămâni).[2,3,27] Monitorizarea fetală prin cardiotocografie este fie recomandată de rutină, în ritm săptămânal și cu începere de la 36 sau 38 săptămâni, fie limitată la indicații specifice, respectiv la cazuri insuficient controlate și cu începere de la 32 săptămâni.[2,3,27]

13.4.3.2. Alegerea momentului și modului nașterii

În funcție de opinia fiecărei asociații profesionale, indicația de naștere prin operație cezariană variază între greutăți fetale estimate la ≥4000 g sau ≥4500 g.[2] Pentru greutăți fetale între 4000-4500 g se recomandă uneori manevre de inducere a travaliului.[2] Momentul nașterii este, de asemenea, obiectul unor recomandări extrem de variabile de la o organizație profesională la alta, precum și în funcție de apartenența gravidei la clasa A1 sau A2; în general se optează pentru nașteri după săptămâna 39. Inducerea travaliului înainte de săptămâna 37 este arareori recomandată, cu excepția gravidelor la care survin complicații legate de controlul glicemic, hipertensiune, polihidramnios, greutăți fetale prea mici sau prea mari în raport cu vârsta gestațională.[2,3]

13.4.3.3. Managementul intrapartum

Hiperglicemia se poate asocia cu disfuncție placentară.[3] Cardiotocografia poate fi recomandată în regim intermitent la gravidele cu DG clasa A1, respectiv în regim continuu la gravidele cu DG clasa A2 sau alte complicații ale sarcinii.[2] Pentru a reduce riscul de hipoglicemie neonatală, cele mai multe asociații profesionale recomandă ținte glicemice materne intrapartum de 72-127 mg/dL (4-7 mmol/L) și monitorizarea valorilor glicemice la intervale de 1-2 ore pe întreg parcursul travaliului.[2,27,30]

Bibliografie:

1. ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Balapattabi K, Beverly EA, Early KB, et al. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes – 2025. Diabetes Care. 2024 Dec 9; 48 (Suppl. 1): S306–S320. doi: 10.2337/dc25-s015.

2. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational diabetes mellitus. Obst Gynecol. 2018 Jan 26; 131(2): e49-e64. doi: 10.1097/aog.0000000000002501.

3. McIntyre HD, Kampmann U, Clausen TD, Laurie J, Ma RCW. Gestational diabetes: an update sixty years after O'Sullivan and Mahan. J Clin Endocrinol Metab. 2024 Oct 11; 110(1): e19-e31. doi: 10.1210/clinem/dgae709.
4. De Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, et al. Postprandial versus Preprandial Blood Glucose Monitoring in Women with Gestational Diabetes Mellitus Requiring Insulin Therapy. New Engl J Med. 1995 Nov 9; 333(19): 1237-1241. doi: 10.1056/nejm199511093331901.
5. Marshall NE, Abrams B, Barbour LA, Catalano P, Christian P, Friedman JE, et al. The importance of nutrition in pregnancy and lactation: lifelong consequences. Am J Obst Gynecol. 2021 Dec 27; 226(5): 607-632. doi: 10.1016/j.ajog.2021.12.035.
6. Hernandez TL, Mande A, Barbour LA. Nutrition therapy within and beyond gestational diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2018 Apr 19; 145: 39-50. doi: 10.1016/j.diabres.2018.04.004.
7. Hernandez TL, Van Pelt RE, Anderson MA, Daniels LJ, West NA, Donahoo WT, et al. A higher-complex carbohydrate diet in gestational diabetes mellitus achieves glucose targets and lowers postprandial lipids: a randomized crossover study. Diabetes Care. 2014 Mar 5; 37(5): 1254-1262. doi: 10.2337/dc13-2411.
8. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. Nat Rev Dis Prim. 2019 Jul 11; 5(1): 47. doi: 10.1038/s41572-019-0098-8.
9. Institute of Medicine. Dietary reference intakes. Washington, DC: National Academies Press eBooks; 2006.
10. Ovesen PG, Fuglsang J, Andersen MB, Wolff C, Petersen OB, McIntyre HD. Temporal Trends in Gestational Diabetes Prevalence, Treatment, and Outcomes at Aarhus University Hospital, Skejby, between 2004 and 2016. J Diabetes Res. 2018 Mar 15; 2018: 5937059. doi: 10.1155/2018/5937059.
11. Mavroeidi I, Manta A, Asimakopoulou A, Syrigos A, Paschou SA, Vlachaki E, et al. The role of the glycemic index and glycemic load in the dietary approach of gestational diabetes mellitus. Nutrients. 2024 Jan 30; 16(3): 399. doi: 10.3390/nu16030399.
12. Viana LV, Gross JL, Azevedo MJ. Dietary intervention in patients with gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on maternal and newborn outcomes. Diabetes Care. 2014 Nov 8; 37(12): 3345-3355. doi: 10.2337/dc14-1530.
13. Mittal R, Prasad K, Lemos JRN, Arevalo G, Hirani K. Unveiling Gestational Diabetes: An Overview of Pathophysiology and Management. Int J Mol Sci. 2025 Mar 5; 26(5): 2320. doi: 10.3390/ijms26052320.
14. U.S. Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines for Americans [Internet]. 2018. 2nd ed. [cited Jul 27 2025]. Available from: https://health.gov/sites/default/files/2019-09/Physical_Activity_Guidelines_2nd_edition.pdf.
15. Wicklow B, Retnakaran R. Gestational Diabetes Mellitus and Its Implications across the Life Span. Diabetes Metab J. 2023 Feb 8; 47(3): 333-344. doi: 10.4093/dmj.2022.0348.
16. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and Harms of Treating Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. Ann Intern Med. 2013 May 27; 159(2): 123-129. doi: 10.7326/0003-4819-159-2-201307160-00661.
17. Balsells M, Garcia-Patterson A, Sola I, Roque M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. BMJ. 2015 Jan 21; 350: h102. doi: 10.1136/bmj.h102.
18. Jiang YF, Chen XY, Ding T, Wang XF, Zhu ZN, Su SW. Comparative efficacy and safety of OADs in management of GDM: Network meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Mar 24; 100(5): 2071-2080. doi: 10.1210/jc.2014-4403.

19. Dunne F, Newman C, Alvarez-Iglesias A, Ferguson J, Smyth A, Browne M, et al. Early metformin in gestational diabetes. JAMA. 2023 Oct 3; 330(16): 1547-1556. doi: 10.1001/jama.2023.19869.
20. Boggess KA, Valint A, Refuerzo JS, Zork N, Battarbee AN, Eichelberger K, et al. Metformin plus insulin for preexisting diabetes or gestational diabetes in early pregnancy. JAMA. 2023 Dec 12; 330(22): 2182-2190. doi: 10.1001/jama.2023.22949.
21. Doi SAR, Furuya-Kanamori L, Toft E, Musa OAH, Islam N, Clark J, et al. Metformin in pregnancy to avert gestational diabetes in women at high risk: Meta-analysis of randomized controlled trials. Obesity Rev. 2019 Oct 31; 21(1): e12964. doi: 10.1111/obr.12964.
22. Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R, Romundstad P, Skogøy K, Kleggetveit O, et al. Metformin Versus Placebo from First Trimester to Delivery in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Controlled Multicenter Study. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Oct 7; 95(12): E448-E455. doi: 10.1210/jc.2010-0853.
23. Froldi G. View on Metformin: Antidiabetic and pleiotropic effects, pharmacokinetics, side effects, and Sex-Related Differences. Pharmaceuticals-Basel. 2024 Apr 8; 17(4): 478. doi: 10.3390/ph17040478.
24. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, Lu J, Obolonkin V, Coat S, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age. BMJ Open Diabetes Res Care. 2018 Apr 1; 6(1): e000456. doi: 10.1136/bmjdrc-2017-000456.
25. Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. PLoS Medicine. 2019 Aug 6; 16(8): e1002848. doi: 10.1371/journal.pmed.1002848.
26. Hanem LGE, Salvesen Ø, Juliusson PB, Carlsen SM, Nossum MCF, Vaage MØ, et al. Intrauterine metformin exposure and offspring cardiometabolic risk factors (PedMet study): a 5-10 year follow-up of the PregMet randomised controlled trial. Lancet Child Adolesc Health. 2019 Jan 30; 3(3): 166-174. doi: 10.1016/s2352-4642(18)30385-7.
27. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period [Internet]. 2015 (last updated 2020) [cited Jul 27 2025] Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/diabetes-in-pregnancy-management-from-preconception-to-the-postnatal-period-pdf-51038446021.
28. Paschou SA, Shalit A, Gerontiti E, Athanasiadou KI, Kalampokas T, Psaltopoulou T, et al. Efficacy and safety of metformin during pregnancy: an update. Endocrine. 2023 Oct 5; 83(2): 259-269. doi: 10.1007/s12020-023-03550-0.
29. Castillo WC, Boggess K, Stürmer T, Brookhart MA, Benjamin DK, Funk MJ. Association of Adverse Pregnancy Outcomes With Glyburide vs Insulin in Women With Gestational Diabetes. JAMA Pediatr. 2015 Mar 30; 169(5): 452-458. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.74.
30. Visser GH, Ayres-de-Campos D. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Adjunctive technologies. Int J Gynecol Obst. 2015 Sep 30; 131(1): 25-29. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.06.021.

Capitolul 13.5. Îngrijirea post-partum

Cristina-Mihaela Lăcătușu, Georgiana-Diana Cazac-Panaite

13.5.1. Monitorizarea mamei în perioada postpartum

La majoritatea femeilor care au dezvoltat DG în cursul unei sarcini, perioada postpartum este însoțită de o scădere evidentă a valorilor glicemice. Sensibilitatea la insulină se îmbunătățește considerabil odată cu expulzia placentei, apoi continuă să se amelioreze treptat, astfel că la 1-2 săptămâni după naștere ajunge la niveluri similare cu cele de dinaintea sarcinii.[1] După cum s-a precizat în paginile anterioare, femeile respective mențin totuși un grad rezidual de disfuncție β-celulară, ceea ce explică riscul lor ridicat pentru persistența unui grad rezidual de hiperglicemie (care este întâlnit la aproximativ o treime din cazuri), respectiv pe cel de progresie ulterioară spre diabet zaharat dacă nu se intervine prin măsuri de corectare a stilului de viață, a excesului ponderal și a insulinorezistenței.[2,3]

La 4-12 săptămâni postpartum, femeile cu antecedente de DG trebuie să efectueze un nou test de toleranță orală cu 75 g glucoză, după același protocol ca cel folosit pentru investigarea populației generale. În această perioadă, valoarea diagnostică a TTGO este mai bună decât cea a HbA1c, deoarece HbA1c ar putea avea o valoare scăzută fie pe fondul *turnover*-ului crescut al hematiilor (favorizat de sarcina recentă sau de hemoragiile intrapartum), fie pe fondul controlului glicemic riguros care i-a fost impus gravidei cu DG.[1] În general, diagnosticul de certitudine pentru un eventual diabet zaharat postpartum necesită ca ambele valori glicemice determinate la TTGO să depășească pragurile de diagnostic utilizate pentru populația generală (atât glicemie *à jeun* ≥126 mg/dL, cât și glicemie la două ore după administrarea glucozei ≥200 mg/dL). Dacă doar unul dintre cele două criterii pentru diagnosticul diabetului zaharat non-gestațional este îndeplinit, atunci TTGO trebuie repetat pentru confirmare.[1]

Riscul de apariție a diabetului zaharat tip 2 la femeile cu antecedente de DG este de 10-11 ori mai mare decât la femeile care nu au dezvoltat DG pe parcursul sarcinii, menținându-se crescut pentru tot restul vieții persoanei respective.[4,5] Incidența diabetului tip 2 este maximă la 3-6 ani după sarcina index (complicată cu DG).[6] Excesul ponderal prezent încă de dinaintea perioadei de graviditate, respectiv câștigul ponderal important și necesitatea inițierii tratamentului insulinic în cursul sarcinii complicate cu DG sunt factori asociați cu un risc mai mare de progresie spre diabet tip 2.[7,8] Prezența DG la mai multe sarcini crește și mai mult riscul de evoluție spre diabet zaharat tip 2. Din acest motiv, femeile respective sunt considerate un grup de risc pentru hiperglicemia persistentă și necesită screening periodic pentru identificarea precoce a prediabetului sau a diabetului tip 2, fie prin efectuarea anuală a unei glicemii *à jeun* sau a HbA1c, fie prin efectuarea unui TTGO la fiecare 3 ani.[1,9]. În cazul în care o femeie cu exces ponderal și antecedente de DG este diagnosticată cu prediabet, este necesară implementarea unor modificări intensive ale stilului de viață și/sau a tratamentului cu metformin, în vederea reducerii riscului de progresie spre diabet zaharat tip 2.[1]

Femeile cu antecedente de DG care își mai doresc încă o sarcină pot eventual efectua un screening mai frecvent între cele două perioade de graviditate. În cadrul acestui interval de timp este deosebit de importantă evaluarea glicemică în perioada preconcepțională. Ea permite depistarea precoce a unei eventuale hiperglicemii înainte de a doua sarcină și instituirea corespunzătoare a tratamentului, așa încât riscul de complicații materno-fetale la această sarcină să fie cât mai mic posibil.[1,10]

Evaluarea periodică a factorilor de risc pentru boală cardiovasculară și screeningul clinico-paraclinic al semnelor care pot sugera instalarea acesteia este de asemenea necesară, având în vedere riscul cardiovascular crescut pe care îl are fosta gravidă cu DG.[11]

13.5.2. Monitorizarea copilului în perioada postpartum

Unele date experimentale, dar și clinice sugerează că excesul de glucoză care intră în circulația fetală se poate asocia cu modificări anatomice ale hipotalamusului, ariilor corticale și regiunii hipocampice, precum și cu un risc crescut pentru dezvoltarea ulterioară a obezității, insulinorezistenței, disglicemiei și chiar a unor perturbări cognitive.[11,12] Pe lângă aceste influențe de natură epigenetică, este posibil ca descendenții să moștenească de la mame și predispoziția genetică pentru tulburări metabolice și cardiovasculare.[11,13] Studiile de cohortă pe copii au demonstrat că expunerea intrauterină la un mediu bogat în glucoză conduce ulterior la un grad mai mare de obezitate, insulinorezistență, deficit β-secretor, diabet zaharat tip 2 și boală cardiovasculară la acest grup de descendenți, comparativ cu copiii din populația generală. Masa grasă a nou-născutului este, de asemenea, un element predictor pentru dezvoltarea obezității și diabetului zaharat la vârsta copilăriei.[14] Din toate acestea se poate deduce că monitorizarea atentă a greutății și identificarea precoce a unei eventuale hiperglicemii și a tuturor celorlalți factori de risc cardiovascular sunt recomandabile la toți descendenții mamelor cu DG. La ora actuală nu există însă algoritmi dedicați monitorizării și screeningului copiilor cu acest tip de risc cardiometabolic.

13.5.3. Alăptarea

Hrănirea copilului la sân este recomandată inclusiv femeilor cu antecedente de DG. Laptele matern asigură nou-născutului un aport valoros de nutrienți și substanțe cu rol imunomodulator, ceea ce îi reduce riscul pentru apariția infecțiilor respiratorii și cu risc vital în primii ani de viață, ca și pe cel de evoluție spre fenomene astmatice în cursul copilăriei și adolescenței.[15] De asemenea, alăptarea scade riscul de evoluție ulterioară a mamei spre diabet zaharat tip 2, cancer de sân și ovarian, iar unele date sugerează că ar putea îmbunătăți și prognosticul metabolic al copilului, asociindu-se cu un grad mai redus de câștig ponderal al acestuia.[15-18]

13.5.4. Tratamentul antihiperglicemiant și al factorilor de risc metabolic

Menținerea unei alimentații sănătoase și după naștere, chiar dacă valorile glicemice revin pentru moment la normal, reduce riscul de apariție ulterioară a diabetului zaharat, mai ales prin influența favorabilă asupra statusului ponderal.[19,20] Dacă modificările stilului de viață se produc precoce (în primii trei ani după naștere), riscul de progresie spre diabet zaharat tip 2 este mai mic decât atunci când ele sunt implementate tardiv.[21] La femeile cu exces ponderal, scăderea în greutate în perioada postpartum reduce riscul de reapariție a DG la o viitoare sarcină. Dimpotrivă, câștigul ponderal în această perioadă va favoriza reapariția DG și va crește riscul de complicații pe parcursul unei sarcini ulterioare.[22,23]

Atât intervențiile intensive de optimizare a stilului de viață, cât și tratamentul cu metformin pot fi utilizate pentru reducerea riscului de progresie spre diabet zaharat tip 2 a femeilor care au fost diagnosticate cu prediabet după o sarcină complicată cu DG.[24,25]

În cazul în care gravida a necesitat insulinoterapie în cursul sarcinii, necesarul său de insulină scade marcat în perioada postpartum (similar cu fenomenul observat la femeile cu diabet preexistent sarcinii). De fapt, cele mai multe dintre fostele gravide cu DG nu mai necesită nici un fel de tratament farmacologic antihiperglicemiant după naștere.[1] Dacă hiperglicemia se menține și necesită totuși corecție farmacologică, insulinoterapia are avantajul că poate fi folosită fără riscuri și în cursul alăptării.[20] Acea minoritate de cazuri la care mecanismul de producere al DG a avut un substrat autoimun înregistrează de obicei recurența hiperglicemiei la 1-5 ani după naștere și necesită de asemenea tratament insulinic.

Chiar dacă necesarul farmacologic din perioada postpartum se reduce la zero, rămân imperativ necesare măsurile de stil de viață sănătos și screeningul glicemic periodic, din motivele și după algoritmul expuse anterior.

Bibliografie:

1. ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Balapattabi K, Beverly EA, Early KB, et al. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes – 2025. Diabetes Care. 2024 Dec 9; 48(Suppl. 1): S306–S320. doi: 10.2337/dc25-s015.
2. Hunt KJ, Logan SL, Conway DL, Korte JE. Postpartum screening following GDM: How well are we doing? Curr Diab Rep. 2010 Mar 25; 10(3): 235-241. doi: 10.1007/s11892-010-0110-x.
3. McIntyre HD, Kapur A, Divakar H, Hod M. Gestational Diabetes Mellitus – Innovative Approach to Prediction, Diagnosis, Management, and Prevention of Future NCD – Mother and Offspring. Front Endocrinol. 2020 Dec 3; 11; 614533. doi: 10.3389/fendo.2020.614533.
4. Perämäki R, Gissler M, Ollila MM, Hukkanen J, Vääräsmäki M, Uotila J, et al. The risk of developing type 2 diabetes after gestational diabetes: a registry study from Finland. Diabetes Epidemiol Manag. 2023; 10: 100-124. doi: 10.1016/j.deman.2022.100124.
5. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2020 May 13; 369: m1361. doi: 10.1136/bmj.m1361.
6. Song C, Lyu Y, Li C, Liu P, Li J, C R MA, et al. Long-term risk of diabetes in women at varying durations after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis with more than 2 million women. Obes Rev. 2017 Dec 20; 19(3): 421-429. doi: 10.1111/obr.12645.
7. Moon JH, Kwak SH, Jung HS, Choi SH, Lim S, Cho YM, et al. Weight gain and progression to Type 2 diabetes in women with a history of gestational diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Jul 14; 100(9): 3548-3555. doi: 10.1210/JC.2015-1113.
8. Nabi T, Rafiq N, Trigotra S, Mishra S. Clinical Characteristics, Outcomes, and Progression to Type 2 Diabetes in Women with Hyperglycemia in Pregnancy. Indian J Endocrinol Metab. 2021 Nov 1; 25(6): 538-544. doi: 10.4103/ijem.ijem_440_21.
9. ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Balapattabi K, Beverly EA, Early KB, et al. 2. Diagnosis and Classification of diabetes: Standards of Care in Diabetes – 2025. Diabetes Care. 2024 Dec 9; 48(Suppl. 1): S27-S49. doi: 10.2337/dc25-s002.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational diabetes mellitus. Obst Gynecol. 2018 Jan 26; 131(2): e49-e64. doi: 10.1097/aog.0000000000002501.
11. McIntyre HD, Kampmann U, Clausen TD, Laurie J, Ma RCW. Gestational diabetes: an update sixty years after O'Sullivan and Mahan. J Clin Endocrinol Metab. 2024 Oct 11; 110(1): e19-e31. doi: 10.1210/clinem/dgae709.
12. Chandna AR, Kuhlmann N, Bryce CA, Greba Q, Campanucci VA, Howland JG. Chronic maternal hyperglycemia induced during mid-pregnancy in rats increases RAGE expression, augments hippocampal excitability, and alters behavior of the offspring. Neuroscience. 2015 Jul 5; 303: 241-260. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.063.
13. Aerts L, Van Assche FA. Animal evidence for the transgenerational development of diabetes mellitus. Int J Biochem Cell Biol. 2005 Aug 10; 38(5-6): 894-903. doi: 10.1016/j.biocel.2005.07.006.
14. Durnwald CP, Mele L, Spong CY, Ramin SM, Varner MW, Rouse DJ, et al. Glycemic characteristics and neonatal outcomes of women treated for mild gestational diabetes. Obst Gynecol. 2011 Mar 23; 117(4): 819-827. doi: 10.1097/aog.0b013e31820fc6cf.

15. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. Lancet. 2016 Jan 1; 387(10017): 475-490. doi: 10.1016/s0140-6736(15)01024-7.
16. Stuebe AM. Duration of lactation and incidence of type 2 diabetes. JAMA. 2005 Nov 22; 294(20): 2601-2610. doi: 10.1001/jama.294.20.2601.
17. Pathirana MM, Ali A, Lassi ZS, Arstall MA, Roberts CT, Andraweera PH. Protective influence of breastfeeding on cardiovascular risk factors in women with previous gestational diabetes mellitus and their children: A systematic review and meta-analysis. J Hum Lact. 2021 Oct 5; 38(3): 501-512. doi: 10.1177/08903344211034779.
18. Gunderson EP, Greenspan LC, Faith MS, Hurston SR, Quesenberry CP. Breastfeeding and growth during infancy among offspring of mothers with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. Pediatr Obes. 2018 Apr 24; 13(8): 492-504. doi: 10.1111/ijpo.12277.
19. Tobias DK, Hu FB, Chavarro J, Rosner B, Mozaffarian D, Zhang C. Healthful dietary patterns and type 2 diabetes mellitus risk among women with a history of gestational diabetes mellitus. Arch Int Med. 2012 Sep 17; 172(20): 1566-1572. doi: 10.1001/archinternmed.2012.3747.
20. Mittal R, Prasad K, Lemos JRN, Arevalo G, Hirani K. Unveiling Gestational Diabetes: An Overview of Pathophysiology and Management. Int J Mol Sci. 2025 Mar 5; 26(5): 2320. doi: 10.3390/ijms26052320.
21. Li N, Yang Y, Cui D, Li C, CW R MA, Li J, et al. Effects of lifestyle intervention on long-term risk of diabetes in women with prior gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Obes Rev. 2020 Aug 5; 22(1): e13122. doi: 10.1111/obr.13122.
22. Villamor E, Cnattingius S. Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study. Lancet. 2006 Sep 1; 368(9542): 1164-1170. doi: 10.1016/s0140-6736(06)69473-7.
23. Martínez-Hortelano JA, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Díez-Fernández A, Hernández-Luengo M, Martínez-Vizcaíno V. Interpregnancy Weight Change and Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. Obesity (Silver Spring). 2021 Jan 24; 29(2): 454-464. doi: 10.1002/oby.23083.
24. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, et al. Prevention of Diabetes in Women with a History of Gestational Diabetes: Effects of Metformin and Lifestyle Interventions. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Oct 1; 93(12): 4774-4779. doi: 10.1210/jc.2008-0772.
25. Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, Zhang P, Herman WH, Barrett-Connor E, et al. The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: The Diabetes Prevention Program Outcomes Study 10-Year Follow-Up. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Feb 23; 100(4): 1646-1653. doi: 10.1210/jc.2014-3761.

Secțiunea 14. Alte Tipuri Specifice de Diabet

Capitolul 14.1. Diabetul monogenic

Doina Catrinoiu, Gabriel Pănculescu

Diabetul monogenic (DM) constituie un grup distinct de forme de diabet zaharat (DZ) cauzat de mutații ale unei singure gene, reprezentând aproximativ 1-5% dintre toate cazurile. Mutațiile afectează gene care vizează în principal dezvoltarea celulelor β pancreatice, funcția lor sau acțiunea insulinei. Diagnosticul corect al formei de DM are implicații profunde pentru managementul pacientului, permițând abordări de medicină de precizie care pot îmbunătăți semnificativ rezultatele clinice și calitatea vieții.[1]

14.1.1. Forme de diabet monogenic

DM recunoaște trei categorii principale: diabetul cu debut de tip matur al tânărului (MODY), diabetul neonatal (DNN) și formele sindromice de diabet.

MODY este cea mai frecvent întâlnită categorie, cu transmitere autozomal dominantă, ce se diagnostichează tipic la vârsta adolescenței sau la adultul tânăr. DNN se manifestă în primele șase luni de viață și reflectă disfuncția severă a celulelor β. Diabetul sindromic include afecțiuni în care hiperglicemia apare alături de anomalii ale altor organe.[2]

Au fost identificate peste 40 de gene responsabile pentru DM, lista fiind extinsă anual prin noi descoperiri.[3] Cele mai răspândite subtipuri sunt mutațiile HNF1A (MODY3), reprezentând aproximativ 35% dintre pacienții cu MODY, urmate de mutațiile GCK (MODY2) în 30% dintre cazuri și HNF4A (MODY1) în 8%.[4] Forme mai puțin frecvente, dar semnificative clinic, sunt mutațiile HNF1B (MODY5), ABCC8/KCNJ11 (DNN) și diverse forme sindromice.[5,6]

14.1.2. Mecanisme patogenice

Mecanismele moleculare care stau la baza DM implică în principal perturbarea funcției celulelor β pe mai multe căi. Mutațiile factorilor de transcripție (HNF1A, HNF4A, HNF1B, PDX1, NEUROD1) afectează rețelele transcripționale esențiale pentru dezvoltarea celulelor β și expresia genei insulinei. Acestea duc la disfuncție progresivă a celulelor β și secreție inadecvată de insulină ca răspuns la stimularea cu glucoză.[7]

Mutațiile GCK alterează mecanismul de detectare a glucozei în celulele β. Enzima glucokinază funcționează ca un „senzor pentru glucoză”, mutațiile determinând resetarea acesteia la un prag mai ridicat al glicemiei care să ducă la declanșarea secreției de insulină. Aceasta explică hiperglicemia ușoară, stabilă, observată la pacienții cu GCK-MODY.

Mutațiile canalelor KATP (KCNJ11 și ABCC8) reprezintă un alt mecanism major. În aceste cazuri este împiedicată închiderea adecvată a canalelor, ceea ce duce la hiperpolarizarea membranelor celulelor β și afectarea secreției de insulină. Mutațiile pot cauza DNN, dar pot să apară și mai târziu în viață.

14.1.3 Prezentare clinică și fenotipuri

14.1.3.1. MODY

Prezentarea clinică a MODY variază semnificativ în funcție de defectul genetic subiacent. Pe lângă hiperglicemie, pacienții au o serie de caracteristici extrapancreatice, care pot preceda sau eclipsa diagnosticul de diabet (Tabelul 14.1.1).[8,9]

Tabelul 14.1.1. Principalele tipuri de MODY

Tip MODY	Genă	Transmitere	Particularități clinice	Tratament
MODY1	HNF4A	Autozomal dominantă	Macrosomie fetală, hipoglicemie neonatală, hiperglicemie progresivă	Sulfonilureice
MODY2	GCK	Autozomal dominantă	Hiperglicemie ușoară, stabilă, adesea asimptomatică	Nu necesită tratament, cu excepția sarcinii
MODY3	HNF1A	Autozomal dominantă	Debut la adolescent/adult, glicozurie cu glicemie <180 mg/dl	Sulfonilureice
MODY4	PDX1	Autozomal dominantă	Pancreas hipoplazic, insuficiență pancreatică exocrină	Insulină, enzime pancreatice
MODY5	HNF1B	Autozomal dominantă	Afectare renală (chisturi), uter/ovare hipoplazice	Insulină
MODY6	NEUROD1	Autozomal dominantă	Disfuncții neurocognitive, epilepsie	Insulină
MODY7-14	Diverse (KLF11, CEL, PAX4, INS, BLK, ABCC8, KCNJ11, APPL1)	Autozomal dominantă	Rare, fenotip variabil	Variabil

HNF1A-MODY se prezintă tipic ca hiperglicemie progresivă în adolescență sau la vârsta de adult tânăr, pacientul având adeseori antecedente familiale puternice și sensibilitate marcată la terapia cu sulfonilureice. Frecvent, pragul renal pentru glucoză este coborât, rezultând glicozurie la glicemii sub 180 mg/dl.[10]

HNF4A-MODY împărtășește multe caracteristici clinice cu HNF1A-MODY, dar se distinge prin prezența macrosomiei fetale și a hipoglicemiei neonatale tranzitorii. Acest fenotip dual reflectă rolul complex al HNF4A atât în funcția celulelor β fetale, cât și adulte.[11]

GCK-MODY se caracterizează prin hiperglicemie ușoară, stabilă, care este de obicei asimptomatică și descoperită accidental. Nivelurile glicemiei à jeun variază de obicei între 100 și 150 mg/dl, cu HbA_{1c} între 5,8 și 7,6%. Progresia hiperglicemiei pe parcursul deceniilor este minimă.[12]

Pacienții cu HNF1B-MODY au adeseori diabet însoțit de anomalii renale, între care și chisturile, defecte structurale genito-urinare și boală cronică de rinichi progresivă.[6]

14.1.3.2. DNN

DNN se diagnostichează în primele șase luni de viață și are o incidență de aproximativ 1 la 100.000-200.000 de nașteri. Cele mai frecvente cauze sunt mutațiile genelor KCNJ11 și ABCC8 (40-50% dintre cazuri). Adeseori, pacienții sunt tratați la început cu insulină, dar după confirmarea genetică beneficiază de terapie cu derivați de sulfoniluree (Tabelul 14.1.2).[13]

Tabelul 14.1.2. Principalele tipuri de DNN

Tip	Genă	Transmitere	Fenotip	Tratament
PNDM	KCNJ11, ABCC8	Autozomal dominantă	Debut <6 luni, terapie inițială cu insulină	Sulfonilureice (post-diagnostic genetic)
TNDM	6q24, ZFP57	Heterogenă	Hiperglicemie neonatală care se remite	Monitorizare, posibil recurență
INS	INS	Autozomal dominantă	Debut precoce, caracter progresiv	Insulină

14.1.3.3. Forme sindromice de DM

Formele sindromice de DM (Tabelul 14.1.3) reprezintă subtipuri genetice în care DZ este doar una dintre manifestările clinice, acesta apărând în contextul unor sindroame genetice complexe cu afectare multisistemică (renală, neurologică, hematologică, senzorială etc.).[14,15]

Tabelul 14.1.3. Principalele forme sindromice de DM

Sindrom	Genă	Caracteristici clinice	Tratament
MIDD	m.3243A>G (mtDNA)	Diabet + surditate senzorială maternă	Insulină / evită metforminul
Wolfram	WFS1	DIDMOAD: Diabet + atrofie nerv optic + surditate + diabet insipid	Insulină + tratament simptomatic
Rogers	SLC19A2	Diabet + surditate + anemie megaloblastică	Tiamină
MODY5	HNF1B	Diabet + chisturi renale + anomalii genitale	Insulină
CEL-MODY8	CEL	Pancreas lipomatos, insuficiență pancreatică exocrină	Enzime pancreatice + insulină

14.1.4. Diagnostic și testare genetică

Identificarea DM începe prin recunoașterea caracteristicilor clinice care îl disting de tipurile comune de DZ (1 și 2). Din punct de vedere clinic, elementele principale de suspiciune sunt reprezentate de diagnosticul de diabet stabilit înainte de vârsta de 25-30 ani, existența antecedentelor familiale puternice (transmitere autozomal dominantă), absența obezității și a elementelor sindromului metabolic, lipsa auto-anticorpilor pancreatici și păstrarea secreției de insulină (peptid C).[16,17] Indicii clinice suplimentare sunt prezentarea atipică a diabetului (ca de ex. diabetul diagnosticat în timpul screeningului pentru sarcină), caracteristici extrapancreatice sugestive pentru forme sindromice sau diabet asociat cu hipoglicemie neonatală anamnestică.[18]

Secvențierea de nouă generație (NGS) a revoluționat diagnosticul DM, permițând testarea completă a mai multor gene simultan. Panelurile actuale includ, de regulă, 40-60 de gene asociate cu MODY, DNN și condiții sindromice conexe. Abordările NGS oferă multiple avantaje față de secvențierea Sanger tradițională, respectiv randament diagnostic mai bun, detectarea diverselor variantelor de còpii și raport cost-eficiență superior, crescând rata de depistare a formelor mai rare de DM, care erau anterior subdiagnosticate.[19]

14.1.5. Evoluție și prognostic

Riscul apariției complicațiilor variază semnificativ în funcție de forma DM.

Dată fiind hiperglicemia ușoară, constantă în timp, GCK-MODY are un risc excepțional de scăzut de complicații microvasculare, chiar și după decenii de evoluție. Această constatare are implicații importante pentru protocoalele de screening și consiliere a pacientului.

Pacienții cu HNF1A-MODY și HNF4A-MODY se confruntă cu risc de complicații cronice (retinopatie, nefropatie și neuropatie) similar cu alte forme de diabet. Cu toate acestea, studiile sugerează rezultate mai bune față de DZ tip 1 atunci când se instituie terapie adecvată. Riscul afecțiunilor cardiovasculare este crescut în HNF1A-MODY, mortalitatea cardiovasculară fiind mai mare în comparație cu rudele neafectate.[20]

Pacienții cu DNN pot dezvolta complicații microvasculare precoce, chiar din a doua decadă de viață. Cu toate acestea, terapia cu sulfonilureice pare a da, pe termen lung, rezultatele superioare comparativ cu insulina, în condițiile unei aderențe bune la tratament.[16]

14.1.6. Management

Managementul DM constituie un exemplu de medicină de precizie, deciziile de tratament fiind bazate pe etiologia genetică subiacentă mai degrabă decât pe clasificarea tradițională a diabetului.

Această abordare a demonstrat rezultate superioare comparativ cu strategiile convenționale de gestionare a diabetului.

Managementul GCK-MODY. De regulă, pacienții cu GCK-MODY nu necesită tratament farmacologic în afara sarcinii. Hiperglicemia ușoară, stabilă, răspunde satisfăcător la optimizarea stilului de viață, iar riscul de complicații este minim. Managementul se concentrează pe educarea pacientului privind stilul de viață și pe monitorizare.[21] În timpul sarcinii, managementul GCK-MODY devine mai complex din cauza impactului asupra creșterii fetale. Dacă fătul nu a moștenit mutația GCK, hiperglicemia maternă îi poate cauza macrosomie, terapia cu insulină fiind necesară.[22,23]

Managementul HNF1A și HNF4A-MODY. Pacienții au de obicei un răspuns excelent la terapia cu derivați de sulfoniluree, controlul glicemic bun fiind obținut adesea cu doze mici. Sensibilitatea la sulfonilureice este de aproximativ 4 ori mai bună în comparație cu pacienții cu DZ tip 2, necesitând titrare atentă a dozei pentru evitarea hipoglicemiilor. Tratamentul ar trebui să înceapă cu un sfert din doza standard inițială, titrarea fiind efectuată treptat în funcție de răspunsul glicemic. Majoritatea pacienților își mențin pe termen lung responsivitatea la aceste preparate, însă, din cauza disfuncției progresive a celulelor β, unii subiecți pot necesita, la un moment dat, tratament cu insulină. Alte posibilități terapeutice pentru HNF1A-MODY sunt reprezentate de agoniștii receptorilor GLP-1, care au o eficacitate comparabilă cu sulfonilureicele, în condițiile unui risc mai mic de hipoglicemie.[24]

Managementul DNN a fost revoluționat de testarea genetică, permițând multor pacienți să treacă de la insulină la terapia cu derivați de sulfoniluree. Aproximativ 40% dintre pacienții cu DNN au mutații KCNJ11 sau ABCC8 și răspund bine la această medicație, administrată, însă, în doze mari. Tranziția de la insulină la sulfonilureice necesită monitorizare atentă și ajustare treptată a dozei. Ratele de succes pentru atingerea independenței de insulină variază, dar pot depăși 90% la pacienții selecționați corect. Studiile de urmărire pe termen lung demonstrează eficacitatea susținută a sulfonilureicelor la majoritatea pacienților.[25]

Managementul HNF1B-MODY este mai complex, dată fiind natura multisistemică a afecțiunii. Tratamentul hiperglicemiei necesită de obicei insulină, deoarece răspunsul la alte antihiperglicemiante este, de obicei, modest. Totodată, este necesară abordarea terapeutică a complicațiilor nefrologice, care pot progresa către boală renală în stadiu terminal.[26]

Managementul formelor sindromice necesită abordări terapeutice individualizate, bazate pe etiologia genetică specifică și caracteristicile asociate. De exemplu, terapia cu tiamină poate îmbunătăți substanțial controlul glicemic în sindromul Rogers, în timp ce managementul diabetului mitocondrial se concentrează pe terapia cu insulină și gestionarea complicațiilor asociate.[27]

14.1.7. Consiliere genetică și screening familial

Transmiterea autozomal dominantă a majorității formelor de DM se traduce prin aceea că fiecare copil al unui părinte afectat are un risc de 50% de a moșteni mutația. Prin urmare, consilierea genetică este o componentă esențială a managementului. După confirmarea diagnosticului la un subiect, este necesară efectuarea screeningului familial. Testarea în cascadă a membrilor familiei poate identifica persoane asimptomatice care beneficiază de intervenție precoce și monitorizare. Datele existente la ora actuală atestă faptul că implementarea programelor de screening familial este rentabilă și benefică din punct de vedere clinic.[28]

14.1.8. Perspective terapeutice

Terapia genică se conturează ca o direcție inovatoare și promițătoare în tratamentul DM. Studii preclinice de dată recentă au demonstrat posibilitatea restaurării funcției celulelor β-pancreatice în forme precum HNF1A-MODY, prin utilizarea vectorilor adeno-asociați (AAV) care exprimă versiunea normală (wild-type) a genei implicate.[29] Aceste strategii urmăresc să corecteze cauza genetică primară

a bolii, oferind o alternativă la tratamentele care se concentrează doar pe controlul glicemic. În paralel, tehnologiile de editare genomică, precum CRISPR-Cas9, oferă posibilitatea corectării precise și permanente a mutațiilor patogene. Deși se află încă în stadiu experimental, aceste abordări ar putea, în viitor, să permită terapii curative personalizate pentru anumite forme de DM.[30]

Bibliografie:

1. Riddle MC, Philipson LH, Rich SS, Carlsson A, Franks PW, Greeley SAW, Nolan JJ, Pearson ER, Zeitler PS, Hattersley AT. Monogenic diabetes: From genetic insights to population-based precision in care. Reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. Diabetes Care. 2020 Dec; 43(12):3117–3128. doi: 10.2337/dci20-0065.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of care in diabetes – 2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1; 48(Suppl 1):S27–S49. doi: 10.2237/dc25-S002.
3. Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert MF, Lee CG, McCarthy MI, Nolan JJ, Norris JM, Pearson ER, Philipson L, McElvaine AT, Cefalu WT, Rich SS, Franks PW. Precision Medicine in Diabetes: A Consensus Report From the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2020 Jul; 43(7):1617–1635. doi: 10.2337/dci20-0022.
4. Shepherd M, Shields B, Hammersley S, Hudson M, McDonald TJ, Colclough K, Oram RA, Knight B, Hyde C, Cox J, Mallam K, Moudiotis C, Smith R, Fraser B, Robertson S, Greene S, Ellard S, Pearson ER, Hattersley AT; UNITED Team. Systematic population screening, using biomarkers and genetic testing, identifies 2.5% of the U.K. pediatric diabetes population with monogenic diabetes. Diabetes Care. 2016 Nov; 39(11):1879–1888. doi: 10.2337/dc16-0645.
5. Greeley SAW, Polak M, Njølstad PR, Barbetti F, Williams R, Castano L, Raile K, Chi DV, Habeb A, Hattersley AT, Codner E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2022 Dec; 23(8):1188–1211. doi: 10.1111/pedi.13426.
6. Bhattacharya S, Pappachan JM. Monogenic diabetes in children: An underdiagnosed and poorly managed clinical dilemma. World J Diabetes. 2024 Jun 15; 15(6):1051–1059. doi: 10.4239/wjd.v15.i6.1051.
7. De Franco E, Flanagan SE, Houghton JA, Lango Allen H, Mackay DJ, Temple IK, Ellard S, Hattersley AT. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. Lancet. 2015 Sep 5; 386(9997):957–963. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60098-8.
8. Hattersley AT, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. Diabetologia. 2017 May; 60(5):769–777. doi: 10.1007/s00125-017-4226-2.
9. Maxwell KG, Millman JR. Applications of iPSC-derived beta cells from patients with diabetes. Cell Rep Med. 2021 Apr 20; 2(4):100238. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100238.
10. Bacon S, Kyithar MP, Rizvi SR, Donnelly E, McCarthy A, Burke M, Colclough K, Ellard S, Byrne MM. Successful maintenance on sulphonylurea therapy and low diabetes complication rates in a HNF1A-MODY cohort. Diabet Med. 2016 Jul; 33(7):976–984. doi: 10.1111/dme.12992.
11. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, Hyde C, Hattersley AT. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. Diabetologia. 2012 May; 55(5):1265–1272. doi: 10.1007/s00125-011-2418-8.
12. Chakera AJ, Steele AM, Gloyn AL, Shepherd MH, Shields B, Ellard S, Hattersley AT. Recognition and management of individuals with hyperglycemia because of a heterozygous glucokinase mutation. Diabetes Care. 2015 Jul; 38(7):1383–1392. doi: 10.2337/dc14-2769.

13. Greeley SA, Naylor RN, Philipson LH, Bell GI. Neonatal diabetes: an expanding list of genes allows for improved diagnosis and treatment. Curr Diab Rep. 2011 Dec; 11(6):519–532. doi: 10.1007/s11892-011-0234-7.
14. Hattersley AT, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. Diabetologia. 2017 May; 60(5):769–777. doi: 10.1007/s00125-017-4226-2.
15. Patel KA, Kettunen J, Laakso M, Stančáková A, Laver TW, Colclough K, Johnson MB, Abramowicz M, Groop L, Miettinen PJ, Shepherd MH, Flanagan SE, Ellard S, Inagaki N, Hattersley AT, Tuomi T, Cnop M, Weedon MN. Heterozygous RFX6 protein truncating variants are associated with MODY with reduced penetrance. Nat Commun. 2017 Oct 12; 8(1):888. doi: 10.1038/s41467-017-00895-9.
16. Owen KR. Monogenic diabetes: old and new approaches to diagnosis. Clin Med (Lond). 2013 Jun; 13(3):278–281. doi: 10.7861/clinmedicine.13-3-278.
17. Naylor RN, John PM, Winn AN, Carmody D, Greeley SA, Philipson LH, Bell GI, Huang ES. Cost-effectiveness of MODY genetic testing: translating genomic advances into practical health applications. Diabetes Care. 2014; 37(1):202–209. doi: 10.2337/dc13-0410.
18. Stanik J, Kusekova M, Huckova M, Valentinova L, Masindova I, Stanikova D, Ferenczova J, Gasperikova D, Klimes I. Impact of Type 2 diabetes on Glucokinase diabetes (GCK-MODY) phenotype in a Roma (Gypsy) family – case report. Endocr Regul. 2012 Apr; 46(2):99–105. doi: 10.4149/endo_2012_02_99.
19. Delvecchio M, Mozzillo E, Salzano G, Iafusco D, Frontino G, Patera PI, Rabbone I, Cherubini V, Grasso V, Tinto N, Giglio S, Contreas G, Di Paola R, Salina A, Cauvin V, Tumini S, d'Annunzio G, Iughetti L, Mantovani V, Maltoni G, Toni S, Marigliano M, Barbetti F; Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes (ISPED). Monogenic diabetes accounts for 6.3% of cases referred to 15 Italian pediatric diabetes centers during 2007 to 2012. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Jun 1; 102(6):1826–1834. doi: 10.1210/jc.2016-2490.
20. Misra S, Owen KR. Genetics of monogenic diabetes: present clinical challenges. Curr Diab Rep. 2018 Oct 30; 18(12):141. doi: 10.1007/s11892-018-1111-4.
21. Stride A, Shields B, Gill-Carey O, Chakera AJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia. Diabetologia. 2014 Jan; 57(1):54–56. doi: 10.1007/s00125-013-3075-x.
22. Tarasov AI, Nicolson TJ, Riveline JP, Taneja TK, Baldwin SA, Baldwin JM, Charpentier G, Gautier JF, Froguel P, Vaxillaire M, Rutter GA. A rare mutation in ABCC8/SUR1 leading to altered ATP-sensitive K+ channel activity and beta-cell glucose sensing is associated with type 2 diabetes in adults. Diabetes. 2008 Jun; 57(6):1595–1604. doi: 10.2337/db07-1547.
23. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. JAMA. 2014 Jan 15; 311(3):279–286. doi: 10.1001/jama.2013.283980.
24. Raile K, Schober E, Konrad K, Thon A, Grulich-Henn J, Meissner T, Wölfle J, Scheuing N, Holl RW; DPV Initiative the German BMBF Competence Network Diabetes Mellitus. Treatment of young patients with HNF1A mutations (HNF1A-MODY). Diabet Med. 2015 Apr; 32(4):526–530. doi: 10.1111/dme.12662.
25. Sharma M, Maurya K, Nautiyal A, Chitme HR. Monogenic diabetes: A comprehensive overview and therapeutic management of subtypes of MODY. Endocr Res. 2025 Feb; 50(1):1–11. doi: 10.1080/07435800.2024.2388606.
26. Zmysłowska A, Jakiel P, Gadzalska K, Majos A, Płoszaj T, Ben-Skowronek I, Deja G, Glowinska-Olszewska B, Jarosz-Chobot P, Klonowska B, Kowalska I, Mlynarski W, Mysliwiec M,

Nazim J, Noczynska A, Robak-Kontna K, Skala-Zamorowska E, Skowronska B, Szadkowska A, Szypowska A, Walczak M, Borowiec M. Next- generation sequencing is an effective method for diagnosing patients with different forms of monogenic diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2022 Jan; 183:109154. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109154.
27. Naylor RN, Patel KA, Kettunen JLT, Männistö JME, Støy J, Beltrand J, Polak M; ADA/EASD PMDI; Vilsbøll T, Greeley SAW, Hattersley AT, Tuomi T. Precision treatment of beta-cell monogenic diabetes: a systematic review. Commun Med (Lond). 2024 Jul 18; 4(1):145. doi: 10.1038/s43856-024-00556-1.
28. Misra S, Owen KR, Ellard S. Transethnic challenges in monogenic diabetes diagnosis. J Clin Endocrinol Metab. 2022; 107(8):e3456–e3464. doi:10.1210/clinem/dgac123.
29. De Franco E, Flanagan SE. The use of precision diagnostics for monogenic diabetes. Commun Med (Lond). 2023; 3(1):139. doi:10.1038/s43856-023-00369-8.
30. Chakera AJ, Steele AM, Gloyn AL. Emerging biomarkers for monogenic diabetes stratification. Curr Diab Rep. 2024; 24(2):23–34. doi:10.1007/s11892-024-01533-7.

Capitolul 14.2. Diabetul latent autoimun al adultului

Teodora Sorescu

14.2.1. Definiție și context istoric

Diabetul latent autoimun al adultului (LADA) reprezintă o formă aparte de diabet zaharat (DZ), care împărtășește caracteristici genetice, imunologice și clinice comune atât DZ tip 1, cât și celui de tip 2.1 Acești pacienți au, la momentul diagnosticului, asemănări fenotipice cu DZ tip 2, glicemia fiind inițial controlată cu medicație non-insulinică, dar prezintă totodată markeri autoimuni asociați cu DZ tip 1 și progresează spre insulinodependență după o anumită perioadă de timp.[2]

LADA este considerat o formă intermediară de DZ,[1,3] între tipul 1 și 2, fiind cunoscut și sub denumirea de diabet tip 1,5.[4] A fost descris pentru prima dată la începutul anilor ’90, autorii identificând prezența autoanticorpilor anti-decarboxilază a acidului glutamic (anti-GAD) la pacienții adulți cu debut non-insulinodependent, sugerând o formă de diabet autoimun cu debut lent. Ulterior, s-a evidențiat rolul anticorpilor anti-GAD în diagnosticarea și prezicerea dependenței de insulină la adulți, consolidându-se conceptul de LADA.[5,6]

În anul 2019, această formă de DZ a fost denumită de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS) „diabet mediat imun cu evoluție lentă al adulților” și inclusă în categoria de forme hibride de DZ,[7] iar în anul 2022, Asociația Americană de Diabet (ADA) a propus ca ea să fie inclusă în categoria DZ tip 1.[8]

Termenul de LADA este încă larg acceptat și folosit în practică, deoarece ajută la evidențierea unei categorii speciale de pacienți adulți care, deși inițial pot prezenta caracteristici asemănătoare DZ tip 2, suferă de o distrugere autoimună progresivă a celulelor β pancreatice. Folosirea termenului „latent” atrage atenția asupra debutului lent al bolii și ajută la diferențierea de DZ tip 1 tipic. Conștientizarea existenței acestei forme de DZ este importantă pentru că permite inițierea mai rapidă a tratamentului cu insulină, înainte ca funcția celulelor β să se deterioreze semnificativ și să apară cetoacidoza diabetică.[9]

14.2.2. Epidemiologie

Prevalența LADA diferă semnificativ în funcție de criteriile de diagnostic folosite, zona geografică și diversitatea etnică a populațiilor. Conform unei meta-analize recente, prevalența sa este estimată la 8,9% în lume, fiind mai mare în America de Nord (13,5%) și regiunea Orientului Mijlociu și a Africii de Nord (9,5%) și mai scăzută în Europa (7%).[10] Pacienții cu LADA reprezintă aproximativ 2-12% dintre cazurile diagnosticate cu DZ tip 1 [2] și 10% dintre cele cu DZ tip 2.[11]

14.2.3. Etiopatogenie

Fiind o formă intermediară între DZ tip 1 și cel de tip 2, patogenia LADA implică factori predispozanți și mecanisme etiopatogenice comune ambelor tipuri de DZ.

LADA prezintă particularități genetice comune atât cu DZ tip 1, cât și cu DZ tip 2, dar predispoziția genetică este mai redusă, ceea ce ar putea explica evoluția sa mai lentă.[12] În ceea ce privește susceptibilitatea comună a LADA și a DZ tip 1, au fost identificate polimorfisme la nivelul genelor HLA DQB1 și DRB1, precum și în genele insulinei (INS), CTLA4, PTPN22 și SH2B3.[13,14] Referitor la asocierea cu DZ tip 2, LADA a fost corelat cu varianta TCF7L2, principalul factor genetic de susceptibilitate pentru DZ tip 2.[1,12]

Implicarea mecanismului autoimun în patogenia LADA este susținută de multiple dovezi: prezența insulitei (specifică procesului autoimun), detectarea autoanticorpilor îndreptați împotriva structurilor celulelor insulare, asocierea cu autoanticorpi specifici bolii celiace sau unor endocrinopatii

autoimune (tiroidiene sau suprarenaliene), precum și identificarea limfocitelor T reactive la antigenele insulare.[11,12] Totuși, în cazul LADA, procesul autoimun este mai puțin agresiv decât în DZ tip 1, iar distrucția celulelor β pancreatice se desfășoară într-un ritm mai lent. Acest aspect este susținut de valorile mai crescute de peptid C, precum și de faptul că necesitatea inițierii tratamentului cu insulină apare, de regulă, la un interval de timp după stabilirea diagnosticului.[15]

Autoanticorpii studiați la pacienții cu LADA sunt specifici DZ tip 1 și includ anticorpii anti-GAD **(**cei mai frecvenți), anti-antigen insular 2 (anti-IA-2)**,** anti-insulinici, anti-transportor 8 al zincului (anti-ZnT8) și anti-celule insulare (ICA).[12,16] În LADA este detectat, de regulă, un autoanticorp.[7] În cadrul studiului european Action LADA 7, s-a constatat că 90% dintre pacienții cu autoanticorpi prezenți au fost pozitivi pentru anticorpii anti-GAD,[17] ceea ce sugerează că determinarea lor este, în general, suficientă pentru identificarea pacienților cu LADA.[15] De asemenea, s-a demonstrat că titrurile crescute ale acestor anticorpi sunt corelate invers proporțional cu nivelul peptidului C, reflectând o disfuncție β celulară mai importantă și o progresie mai rapidă către necesitatea insulinoterapiei.[18]

În LADA, insulinorezistența se constituie ulterior instalării autoimunității pancreatice, contribuind la diagnosticarea hiperglicemiei și, implicit, a bolii. Comparativ cu pacienții cu DZ tip 2, cei cu LADA prezintă un grad mai redus de insulinorezistență, diferență atribuită valorilor mai scăzute ale indicelui de masă corporală.[15]

Studii recente au arătat implicarea microbiotei intestinale în patogeneza DZ, prin intermediul efectelor acesteia asupra răspunsului imun, integrității barierei intestinale și metabolismului gazdei.[19] Pacienții cu LADA prezintă particularități ale microbiomului asemănătoare cu cele observate la pacienții cu DZ tip 1 care sunt pozitivi pentru anticorpi anti-GAD, însă diferite față de indivizii sănătoși și pacienții cu DZ tip 2.[20]

14.2.4. Diagnostic

La diagnostic, tabloul clinic poate fi similar DZ tip 2 sau pacienții pot fi asimptomatici. În această primă fază, controlul glicemic poate fi realizat cu medicație non-insulinică, însă, pe măsură ce funcția **β**-celulară se deteriorează, medicația non-insulinică devine ineficientă și pacienții vor necesita insulinoterapie.[12]

Nu există criterii de diagnostic unanime pentru LADA. Conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), acestea sunt:[7]

- pozitivitatea anticorpilor anti-GAD;
- vârsta la diagnostic ≥35 ani;
- posibilitatea obținerii controlului glicemic fără insulină cel puțin 6-12 luni după diagnostic.

Unele caracteristici anamnestice sau clinice pot orienta clinicianul în identificarea pacienților cu fenotip de DZ tip 2, susceptibili de a prezenta LADA, și anume: vârsta la diagnostic <50 ani, istoric familial sau personal de boli autoimune și existența simptomelor evidente de hiperglicemie la debut.[16]

Pacienții cu LADA pot prezenta elemente ale sindromului metabolic, însă acestea apar cu o frecvență și intensitate mai reduse decât la pacienții cu DZ tip 2: IMC este mai scăzut (<25 kg/m^2), valorile tensiunii arteriale sunt mai mici, nivelurile HDL-colesterolului sunt frecvent normale și indicele de insulinorezistență HOMA-IR este mai redus.[16]

La diagnostic, pacienții cu LADA prezintă secreție reziduală de insulină, spre deosebire de pacienții cu DZ tip 1, unde peptidul C este foarte scăzut sau absent, și de cei cu DZ tip 2, la care acesta este, de obicei, normal sau crescut. În plus, reducerea peptidului C are loc mai lent decât la pacienții cu DZ tip 1.[16] Deși diagnosticul de LADA necesită evidențierea autoanticorpilor specifici, dozarea peptidului C ar putea fi utilizată ca o metodă de screening mai eficientă din punct de vedere al costului

pentru identificarea pacienților cu LADA, un peptid C crescut la diagnostic excluzând acest diagnostic.[21,22]

14.2.5. Evoluție

Din punct de vedere al evoluției, LADA se poziționează între tipul 1 și tipul 2 de DZ. Complicațiile cronice ale DZ apar mai devreme decât în tipul 2, dar mai târziu decât în tipul 1. Deși profilul metabolic este mai favorabil decât la pacienții cu DZ tip 2, există rezultate contradictorii în ce privește riscul cardiovascular și evoluția pe termen lung.[12]

LADA se asociază cu alte boli autoimune, în special tiroidiene sau gastrointestinale, care, în mod surprinzător, o frecvență mai mare decât în DZ tip 1.[12]

14.2.6. Management

Obiectivele tratamentului în LADA presupun prezervarea funcției celulelor β pancreatice, obținerea unui control glicemic optim și prevenirea complicațiilor. Farmacoterapia include medicația non-insulinică, insulina și terapia imunomodulatoare.[16,21]

În practică, metforminul este, de obicei, primul medicament utilizat la pacienții cu LADA, având în vedere că diagnosticul inițial este de DZ tip 2. Dovezile privind beneficiile metforminului sunt limitate, însă nu există argumente care să-i contraindice utilizarea în LADA.[16]

Pentru tiazolidindione, există studii pe un număr restrâns de pacienți, care au dovedit că, în asociere cu insulina, acestea contribuie la prezervarea funcției β-celulare,[23] însă potențialele efecte adverse le limitează utilizarea.

În studiile clinice efectuate la pacienții cu LADA, sulfonilureicele s-au asociat cu un declin mai rapid al nivelului peptidului C, fără diferențe în ceea ce privește controlul glicemic, comparativ cu pacienții tratați cu alte clase de medicamente.[23,24] Utilizarea lor duce la epuizarea celulelor β pancreatice și progresia mai rapidă către terapia cu insulină. De aceea, sulfonilureicele nu sunt recomandate pentru tratamentul LADA.[16,21]

La pacienții cu DZ tip 2, inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 (DPP-4) au dovedit un rol protectiv asupra funcției β-celulare.[21] Studii clinice de mici dimensiuni la pacienții cu LADA au arătat că această clasă de medicamente contribuie la un control glicemic eficient și la menținerea funcției celulelor β, în condiții de siguranță, fiind o alternativă terapeutică bună.[16]

Tratamentul cu agoniști ai receptorilor de glucagon-like peptid 1 (GLP-1), cum este dulaglutidul, a demonstrat reducerea valorii HbA_{1c} la pacienții cu LADA,[25] însă este nevoie de studii suplimentare de mare amploare pentru a confirma beneficiile utilizării acestei clase.

Până în prezent nu au fost realizate studii clinice intervenționale care să evalueze eficacitatea și siguranța inhibitorilor cotransportorului-2 sodiu-glucoză (SGLT-2) la pacienții cu LADA. Riscul de cetoacidoză diabetică euglicemică asociat acestui tratament trebuie atent evaluat, în special la pacienții care prezintă niveluri scăzute ale peptidului C și nu urmează tratament cu insulină.[16,26]

Insulinoterapia este indicată pacienților cu LADA care prezintă niveluri scăzute ale peptidului C. Instituită precoce, ea are efect favorabil asupra menținerii funcției **β**-celulare și reduce severitatea insulitei, însoțindu-se și de un controlul glicemic bun pe termen lung. Momentul optim pentru inițierea insulinoterapiei rămâne un subiect dezbătut, existând în continuare controverse privind oportunitatea utilizării insulinei ca terapie inițială la pacienții cu LADA care prezintă o funcție insulinosecretorie normală.[16,21]

Peptidul C poate fi folosit ca marker pentru ghidarea tratamentului în LADA. Pentru valori ale sale <0,9 ng/ml, tratamentul ar trebui să fie la fel ca în DZ tip 1, în timp ce pentru cazurile cu peptid C >2,1 ng/ml, abordarea să fie similară DZ tip 2. Pentru concentrații situate în „zona gri" (0,9-2,1 ng/ml), se recomandă utilizarea insulinei în combinație cu medicația non-insulinică, pentru reducerea declinului

funcției β-celulare. Peptidul C ar trebui monitorizat la fiecare 6 luni în vederea unei eventuale schimbări a schemei terapeutice.[11,12,16]

Imunoterapia în LADA are rolul de a încetini distrucția autoimună a celulelor β pancreatice. Administrarea subcutanată a antigenului GAD65 uman recombinant, formulat cu hidroxid de aluminiu (GAD-Alum), a arătat rezultate favorabile în ceea ce privește reglarea răspunsului imun și menținerea funcției β-celulare.[27,28] Pe de altă parte, suplimentarea cu vitamina D în combinație cu alte terapii (insulină sau inhibitori ai DPP-4) poate avea efecte benefice asupra prezervării funcției celulelor β, prin mecanisme ce implică reglarea răspunsului imun.[29,30] Există studii în curs de desfășurare care explorează modularea microbiomului intestinal ca strategie de intervenție asupra imunității și controlului glicemic în LADA.[31] Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a evalua dacă intervenții precum dieta (probiotice, prebiotice, fibre alimentare) sau transplantul de microbiotă fecală ar putea preveni LADA.[32]

Bibliografie:

1. Prasad RB. The genetics of diabetes. In: Holt RIIG, Flyvbjerg A, editors. Textbook of diabetes. 6th ed. Oxford: John Wiley & Sons Ltd; 2024. p. 157–196.
2. Ramachandran A, Snehalatha C, Raghavan A, Nanditha A. Classification and diagnosis of diabetes. In: Holt RIIG, Flyvbjerg A, editors. Textbook of diabetes. 6th ed. Oxford: John Wiley & Sons Ltd; 2024. p. 22–27.
3. Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, Hagopian W, Hattersley AT. Latent autoimmune diabetes of adults (LADA) is likely to represent a mixed population of autoimmune (type 1) and nonautoimmune (type 2) diabetes. Diabetes Care. 2021 Jun; 44(6): 1243–1251. doi: 10.2337/dc20-2834.
4. Buzzetti R, Maddaloni E, Gaglia J, Leslie RD, Wong FS, Boehm BO. Adult-onset autoimmune diabetes. Nat Rev Dis Primers. 2022 Sep 22; 8(1):63. doi: 10.1038/s41572-022-00390-6.
5. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. Diabetes. 1993 Feb; 42(2):359–362. doi: 10.2337/diab.42.2.359.
6. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, Lang DA. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. Diabet Med. 1994 Apr; 11(3): 299–303. doi: 10.1111/j.1464-5491.1994.tb00275.x.
7. World Health Organization. Classification of diabetes mellitus [Internet]. 2019 [cited 2025 Jun 29]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/classification-of-diabetes-mellitus.
8. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. Diabetes Care. 2022 Jan 1; 45(Suppl 1):S17–S38. doi.org/10.2337/dc22-S002.
9. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of care in diabetes – 2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1; 48(Suppl 1):S27–S49. doi: 10.2237/dc25-S002.
10. Ramu D, Ramaswamy S, Rao S, Paul SFD. The worldwide prevalence of latent autoimmune diabetes of adults among adult-onset diabetic individuals: a systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2023 Oct; 82(1):28–41. doi: 10.1007/s12020-023-03424-5.
11. Kong APS, Chow EYK, Luk AOY, Chan JCN. Other disorders with type 1 diabetes and atypical phenotypes. In: Holt RIIG, Flyvbjerg A, editors. Textbook of diabetes. 6th ed. Oxford: John Wiley & Sons Ltd; 2024. p. 216–224.

12. Zhou Z, Xu M, Xiong P, Yuan J, Zheng D, Piao S. Prognosis and outcome of latent autoimmune diabetes in adults: T1DM or T2DM? Diabetol Metab Syndr. 2024 Oct 7; 16(1):242. doi: 10.1186/s13098-024-01479-6.
13. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. Nat Rev Endocrinol. 2017 Nov; 13(11): 674–686. doi: 10.1038/nrendo.2017.99.
14. Cousminer DL, Ahlqvist E, Mishra R, Andersen MK, Chesi A, Hawa MI, Davis A, Hodge KM, Bradfield JP, Zhou K, Guy VC, Åkerlund M, Wod M, Fritsche LG, Vestergaard H, Snyder J, Højlund K, Linneberg A, Käräjämäki A, Brandslund I, Kim CE, Witte D, Sørgjerd EP, Brillon DJ, Pedersen O, Beck-Nielsen H, Grarup N, Pratley RE, Rickels MR, Vella A, Ovalle F, Melander O, Harris RI, Varvel S, Grill VER; Bone Mineral Density in Childhood Study; Hakonarson H, Froguel P, Lonsdale JT, Mauricio D, Schloot NC, Khunti K, Greenbaum CJ, Åsvold BO, Yderstræde KB, Pearson ER, Schwartz S, Voight BF, Hansen T, Tuomi T, Boehm BO, Groop L, Leslie RD, Grant SFA. First genome-wide association study of latent autoimmune diabetes in adults reveals novel insights linking immune and metabolic diabetes. Diabetes Care. 2018 Nov; 41(11):2396–2403. doi: 10.2337/dc18-1032.
15. Carlsson S. Etiology and pathogenesis of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared to type 2 diabetes. Front Physiol. 2019 Mar 26; 10:320. doi: 10.3389/fphys.2019.00320.
16. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, Pietropaolo M, Zhou Z, Pozzilli P, Leslie RD. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. Diabetes. 2020 Oct;69(10):2037–2047. doi: 10.2337/dbi20-0017.
17. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, Beyan H, Paschou SA, Buzzetti R, Mauricio D, De Leiva A, Yderstraede K, Beck-Neilsen H, Tuomilehto J, Sarti C, Thivolet C, Hadden D, Hunter S, Schernthaner G, Scherbaum WA, Williams R, Brophy S, Pozzilli P, Leslie RD; Action LADA consortium. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. Diabetes Care. 2013 Apr; 36(4):908–913. doi: 10.2337/dc12-0931.
18. Sørgjerd EP, Åsvold BO, Grill V. Low C-peptide together with a high glutamic acid decarboxylase autoantibody level predicts progression to insulin dependence in latent autoimmune diabetes in adults: The HUNT study. Diabetes Obes Metab. 2021 Nov;23(11):2539–2550. doi: 10.1111/dom.14501.
19. Crudele L, Gadaleta RM, Cariello M, Moschetta A. Gut microbiota in the pathogenesis and therapeutic approaches of diabetes. EBioMedicine. 2023 Nov; 97:104821. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104821.
20. Fang Y, Zhang C, Shi H, Wei W, Shang J, Zheng R, Yu L, Wang P, Yang J, Deng X, Zhang Y, Tang S, Shi X, Liu Y, Yang H, Yuan Q, Zhai R, Yuan H. Characteristics of the gut microbiota and metabolism in patients with latent autoimmune diabetes in adults: A case-control study. Diabetes Care. 2021 Dec; 44(12):2738–2746. doi: 10.2337/dc20-2975.
21. Pieralice S, Pozzilli P. Latent autoimmune diabetes in adults: A review on clinical implications and management. Diabetes Metab J. 2018 Dec; 42(6):451–464. doi: 10.4093/dmj.2018.0190.
22. Bell DS, Ovalle F. The role of C-peptide levels in screening for latent autoimmune diabetes in adults. Am J Ther. 2004 Jul-Aug; 11(4):308–311. doi: 10.1097/01.mjt.0000102372.28723.2b.
23. Yang Z, Zhou Z, Li X, Huang G, Lin J. Rosiglitazone preserves islet beta-cell function of adult-onset latent autoimmune diabetes in 3 years follow-up study. Diabetes Res Clin Pract. 2009 Jan; 83(1):54–60. doi: 10.1016/j.diabres.2008.09.044.
24. Johansen OE, Boehm BO, Grill V, Torjesen PA, Bhattacharya S, Patel S, Wetzel K, Woerle HJ. C-peptide levels in latent autoimmune diabetes in adults treated with linagliptin versus glimepiride: exploratory results from a 2-year double-blind, randomized, controlled study. Diabetes Care. 2014; 37(1):e11–e12. doi: 10.2337/dc13-1523.

25. Pozzilli P, Leslie RD, Peters AL, Buzzetti R, Shankar SS, Milicevic Z, Pavo I, Lebrec J, Martin S, Schloot NC. Dulaglutide treatment results in effective glycaemic control in latent autoimmune diabetes in adults (LADA): A post-hoc analysis of the AWARD-2, -4 and -5 Trials. Diabetes Obes Metab. 2018 Jun; 20(6):1490–1498. doi: 10.1111/dom.13237.
26. Nolan BJ, Varadarajan S, Fourlanos S, Neoh SL. Beware Ketoacidosis with SGLT2 Inhibitors in Latent Autoimmune Diabetes of the Adult. Am J Med. 2020 Aug; 133(8):e422–e424. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.12.006.
27. Agardh CD, Lynch KF, Palmér M, Link K, Lernmark A. GAD65 vaccination: 5 years of follow-up in a randomised dose-escalating study in adult-onset autoimmune diabetes. Diabetologia. 2009 Jul; 52(7):1363–1368. doi: 10.1007/s00125-009-1371-2.
28. Björklund A, Hals IK, Grill V, Ludvigsson J. Latent autoimmune diabetes in adults: Background, safety and feasibility of an ongoing pilot study with intra-lymphatic injections of GAD-alum and oral vitamin D. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Jul 18; 13:926021. doi: 10.3389/fendo.2022.926021.
29. Li X, Liao L, Yan X, Huang G, Lin J, Lei M, Wang X, Zhou Z. Protective effects of 1-alpha-hydroxyvitamin D3 on residual beta-cell function in patients with adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). Diabetes Metab Res Rev. 2009 Jul; 25(5):411–416. doi: 10.1002/dmrr.977.
30. Pinheiro MM, Pinheiro FMM, Diniz SN, Fabbri A, Infante M. Combination of vitamin D and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (VIDPP-4i) as an immunomodulation therapy for autoimmune diabetes. Int Immunopharmacol. 2021 Jun; 95:107518. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107518.
31. Zhang R, Xiao Y, Yan J, Yang W, Wu X, Mei Z, Zhou Z. Effects of berberine plus inulin on diabetes care in patients with latent autoimmune diabetes in adults: Protocol for a randomized controlled trial. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Jun 15; 13:876657. doi: 10.3389/fendo.2022.876657.
32. Hu J, Zhang R, Zou H, Xie L, Zhou Z, Xiao Y. Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA): From Immunopathogenesis to Immunotherapy. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Jul 21; 13:917169. doi: 10.3389/fendo.2022.917169.

Capitolul 14.3. Diabetul zaharat secundar

Flori-Adela Trăilescu

Diabetul zaharat (DZ) secundar este încadrat, conform clasificării Asociației Americane de Diabet (ADA),[1] în „alte tipuri specifice de diabet zaharat". Este o complicație a unei alte boli primare (endocrine, a pancreasului exocrin, infecțioase, genetice), etiopatogenia sa fiind diversă și adesea multifactorială.[2,3]

14.3.1. DZ secundar bolilor endocrine

DZ este o manifestare frecventă a unor endocrinopatii, în unele cazuri fiind chiar manifestarea de debut a acestora. Bolile endocrine asociate cu DZ sunt, în majoritatea cazurilor, de tip hiperfuncțional, caracterizate prin secreție în exces a hormonilor de contrareglare (hormon de creștere – GH, cortizol, catecolamine, hormoni tiroidieni, glucagon sau somatostatină). Această hipersecreție induce modificări ale metabolismului glucidic, atât prin insulinorezistență, cât și prin alterarea secreției de insulină. Hiperglicemia poate fi reversibilă după corectarea excesului hormonal.[4]

14.3.1.1. DZ secundar acromegaliei

Acromegalia este o boală sistemică, cauzată de secreția excesivă a GH la adult. În majoritatea cazurilor, ea este determinată de un adenom hipofizar.[5] Ea se asociază frecvent cu tulburări ale metabolismului glucidic, prevalența DZ variind în diferite studii între 16 și 56%.[6]

GH induce insulinorezistență hepatică și la nivelul țesuturilor periferice (muscular și adipos) printr-un mecanism complex. Pe de o parte, stimulează lipoliza cu producerea în exces a acizilor grași liberi (AGL). Aceștia, la rândul lor, activează gluconeogeneza hepatică și reduc preluarea și utilizarea glucozei în țesutul muscular (prin competiție pentru substrat între glucoză și AGL) și în cel adipos (prin supresia transportorilor de glucoză). Pe de altă parte, GH stimulează glicogenoliza hepatică și musculară.[7,8]

Diagnosticul de DZ secundar acromegaliei ar trebui luat în considerare atunci când hiperglicemia se asociază cu manifestări clinice de acromegalie: creștere în dimensiuni a extremităților, regiune frontală proeminentă, prognatism, macroglosie, hepatosplenomegalie, cardiomiopatie, hiperhidroză.[5]

14.3.1.2. DZ secundar sindromului Cushing

Sindromul Cushing este produs de excesul cronic de hormoni glucocorticoizi, de cauză endogenă (adenoame hipofizare producătoare de hormon adrenocorticotrop, tumori corticosuprarenaliene unilaterale secretante de cortizol, hiperplazie corticosuprarenaliană bilaterală) sau exogenă (corticoterapie).[9] DZ este întâlnit la 20-50% dintre pacienții cu sindrom Cushing, dar până la 70% dintre aceștia prezintă un anumit grad de alterare a toleranței la glucoză.[10]

Excesul de glucocorticoizi determină hiperglicemie prin mai multe mecanisme:[10,11]

- stimulează proteoliza cu eliberare de aminoacizi glucoformatori la nivel muscular, având drept consecință reducerea masei musculare;
- stimulează lipoliza cu eliberare de AGL și glicerol din țesutul adipos;
- stimulează gluconeogeneza hepatică, având ca substrat aminoacizii și AGL;
- inhibă glicogenogeneza musculară;
- eliberează adipokine din țesutul adipos, care induc insulinorezistență;
- favorizează redistribuția facio-tronculară a țesutului adipos, ce accentuează insulinorezistența;
- inhibă sinteza și secreția de insulină;
- induce apoptoza celulelor β pancreatice.

Hiperglicemia, însoțită de manifestări clinice de hipercorticism (obezitate facio-tronculară, hiperemie facială, vergeturi violacee, acnee, hirsutism, hipertensiune arterială, miopatie proximală) ar trebui să ridice suspiciunea de DZ secundar sindromului Cushing.[12,13]

14.3.1.3. DZ secundar hipertiroidismului

Hipertiroidismul este consecința creșterii nivelului plasmatic de hormoni tiroidieni. Cele mai frecvente cauze sunt boala Graves, gușa multinodulară toxică și adenomul toxic.[14] Tireotoxicoza se asociază cu alterarea toleranței la glucoză în aproximativ o treime dintre cazuri.[15]

Excesul de hormoni tiroidieni alterează toleranța la glucoză pe următoarele căi:[16-18]

- crește expresia transportorului GLUT 2 în ficat, cu activarea gluconeogenezei și a glicogenolizei;
- stimulează lipoliza, cu eliberare de AGL și stimularea consecutivă a gluconeogenezei hepatice;
- crește absorbția intestinală a glucozei, determinând hiperglicemie postprandială;
- stimulează secreția de glucagon în celulele α pancreatice;
- induce apoptoza celulelor β pancreatice;
- activează degradarea insulinei;
- favorizează eliberarea de precursori inactivi biologic ai insulinei.

Hiperglicemia instalată la pacienți cu scădere ponderală, tremor al extremităților, palpitații, intoleranță la căldură, agitație și nervozitate sugerează etiologia hipertiroidiană a DZ.[15]

14.3.1.4. DZ secundar feocromocitomului

Feocromocitomul este o tumoră secretantă de catecolamine a țesutului cromafin al glandelor medulosuprarenale.[19] Aproximativ 50% dintre feocromocitoame se asociază cu un anumit grad de alterare a toleranței la glucoză, DZ fiind prezent în 16% dintre cazuri.[20]

Catecolaminele au efect hiperglicemiant prin activarea glicogenolizei și gluconeogenezei hepatice, reducerea preluării și utilizării glucozei în țesutul muscular și inhibarea secreției de insulină.[21-23] Prezența hiperglicemiei și a hipertensiunii arteriale la persoane tinere, cu greutate normală, ar trebui să ridice suspiciunea de feocromocitom.[19]

14.3.1.5. DZ secundar hiperaldosteronismului primar

Hiperaldosteronismul primar (sindromul Conn) este cauzat de adenoame suprarenaliene unilaterale secretante de aldosteron (90% dintre cazuri) sau de hiperplazia suprarenaliană bilaterală.[24] DZ este o complicație frecventă a acestuia, fiind întâlnit la unul din cinci pacienți.[25] Mecanismele patogenice prin care excesul de aldosteron induce hiperglicemie nu sunt pe deplin cunoscute, dar sunt suspectate hipopotasemia (asociată cu alterarea secreției de insulină) și efectele directe ale aldosteronului asupra metabolismului glucidic (scăderea sensibilității la insulină în țesuturile muscular și adipos și creșterea clearance-ului acesteia).[26,27]

14.3.1.6. DZ secundar tumorilor neuroendocrine

Glucagonomul este o tumoră neuroendocrină foarte rară, care secretă glucagon, fiind derivată din celulele α ale pancreasului.[28] Două treimi dintre pacienții cu glucagonom dezvoltă DZ.[29] Glucagonul induce hiperglicemie prin creșterea producției hepatice de glucoză, precum și prin stimularea gluconeogenezei și glicogenolizei hepatice.[30]

Somatostatinoamele sunt tumori neuroendocrine foarte rare, secretante de somatostatină, care derivă din celulele δ ale pancreasului și din celulele neuroendocrine ale mucoasei gastro-intestinale.[31] Hiperglicemia secundară excesului de somatostatină este moderată, unii subiecți prezentând chiar hipoglicemie prin inhibiția dual atât a secreției de insulină, cât și a celei de glucagon.[32]

VIP-oamele sunt tumori neuroendocrine localizate cel mai frecvent în pancreas, ele secretând în exces peptid intestinal vasoactiv (VIP).[31] Mecanismele prin care VIP induce hiperglicemie sunt

necunoscute, însă ar putea fi o consecință a efectului glicogenolitic al VIP și/sau a hipopotasemiei, cu alterarea atât a sensibilității, cât și a secreției de insulină.[33]

14.3.1.7. DZ secundar sindromului de ovar polichistic

Sindromul de ovar polichistic este definit prin triada: morfologie polichistică a ovarelor, elemente clinice sau biologice de hiperandrogenism și oligo/anovulație. Aproximativ 40% dintre femeile cu ovar polichistic prezintă alterarea toleranței la glucoză și până la 10% au DZ.[34] Insulinorezistența este constantă, fiind urmată de hiperinsulinism compensator, care contribuie la hiperandrogenism prin stimularea producției ovariene de hormoni androgeni. Legătura bidirecțională între hiperinsulinism și excesul de hormoni androgeni este un mecanism patogenic esențial.[35]

14.3.2. DZ secundar bolilor pancreasului exocrin (diabetul pancreatic)

Diabetul pancreatic (denumit și diabet pancreatogen sau DZ tip 3c) este cauzat de scăderea secreției de insulină, în contextul unor afecțiuni ale pancreasului exocrin (pancreatite acute și cronice, pancreatectomie, traumatisme, neoplazii, fibroză chistică, hemocromatoză, pancreatopatie fibro-calculoasă).[1] În cele ce urmează, vom prezenta pe scurt cele mai întâlnite forme de diabet pancreatic.

14.3.2.1. DZ secundar pancreatitei acute

Pancreatita acută este o afecțiune inflamatorie a pancreasului, declanșată cel mai frecvent de litiaza biliară (40-70%) și de excesul de alcool (25-35%).[36] Hiperglicemia din pancreatita acută este rezultatul mai multor mecanisme: scăderea secreției de insulină, creșterea secreției de glucagon și reducerea utilizării glucozei în ficat și în țesuturile periferice.[37]

Majoritatea pacienților cu pancreatită acută dezvoltă hiperglicemie tranzitorie (50-70% dintre cazuri), aceasta fiind mai degrabă o consecință a creșterii nivelurilor de glucagon decât a distrucției β-celulare. Ea este de obicei moderată, se remite în câteva zile și nu necesită insulinoterapie.[37] DZ permanent este rar, fiind întâlnit în formele fulminante de pancreatită acută, cu insuficiență multiplă de organ.[38] După un episod de pancreatită acută, subiecții au un risc de două ori mai mare de a dezvolta DZ în următorii 5 ani.[39]

14.3.2.2. DZ secundar pancreatitei cronice

Pancreatita cronică se caracterizează prin distrucția progresivă și ireversibilă a țesutului pancreatic exocrin, cu insuficiență secretorie consecutivă și diverse grade de intoleranță la glucoză. Evoluția spre DZ se produce dacă procesul inflamator și fibros este difuz și persistent, DZ fiind cauzat de distrucția celulelor β pancreatice.[40] Prevalența DZ în rândul pacienților cu pancreatită cronică este de 30-40%, iar după 20 de ani de evoluție poate ajunge la 80% (cu variații între 46 și 83% în diverse studii).[41] Asocierea hiperglicemiei cu steatoree ar trebui să ridice suspiciunea de pancreatită cronică.[42]

14.3.2.3. DZ secundar pancreatectomiei

DZ este o complicație frecventă a pancreatectomiei. Severitatea sa depinde de gradul de extensie a rezecției în zona distală a pancreasului, unde sunt concentrate insulele pancreatice.[43] DZ apare în toate cazurile după pancreatectomia totală și mai frecvent după pancreatectomia caudală decât după duodeno-pancreatectomia Whipple și pancreatectomia centrală.[44]

DZ secundar pancreatectomiei se caracterizează prin variații glicemice mari, cu hipoglicemii frecvente, consecință a scăderii atât a secreției de insulină, cât și a celei de glucagon. Majoritatea pacienților necesită insulinoterapie. Pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiilor, insulina se va administra în doze mici, utilizarea pompelor fiind utilă în unele cazuri.[45]

14.3.2.4. DZ secundar neoplaziilor pancreatice

Majoritatea cancerelor pancreatice (95%) sunt reprezentate de adenocarcinoame, localizate de obicei în capul pancreasului.[46]

DZ poate fi o manifestare precoce a neoplasmelor pancreatice, în momentul diagnosticului trei sferturi dintre pacienți prezentând o formă de alterare a toleranței la glucoză. Hiperglicemia este consecința scăderii secreției de insulină prin distrucția celulelor β pancreatice de către procesul tumoral. Neoplasmul pancreatic trebuie suspectat când hiperglicemia se instalează la subiecți cu scădere ponderală, dureri abdominale și icter. Pentru controlul glicemic, majoritatea pacienților necesită insulină.[47]

14.3.3. Alte cauze de DZ secundar

14.3.3.1. DZ post-transplant de organ

DZ este o complicație a transplantului de organ și poate avea un impact negativ asupra ratei de supraviețuire a pacienților transplantați, precum și asupra duratei de viață a grefei. Hiperglicemia este o consecință atât a factorilor de risc întâlniți în populația generală (vârstă, istoric familial de DZ, obezitate), cât și a elementelor specifice transplantului de organ (medicația imunosupresoare utilizată și/sau stresul).[48,49]

Conform ADA, se utilizează doi termeni pentru a descrie DZ post-transplant:[1]

NODAT („new-onset diabetes after transplantation") înseamnă DZ cu debut după transplantul de organ, fiind excluși pacienții cu DZ preexistent dar nediagnosticat, precum și cei cu hiperglicemie tranzitorie post-procedurală;

PTDM („postransplantation diabetes mellitus") este o noțiune mai largă ce include toate cazurile de DZ diagnosticat după transplant, indiferent de momentul debutului.

Diagnosticul de PTDM se pune atunci când pacienții sunt stabili, în perioada de menținere a tratamentului imunosupresor (de regulă după cel puțin 45 de zile de la transplant), în absența infecțiilor acute. Pentru diagnosticul PTDM se va utiliza, de preferat, testul de toleranță la glucoză orală.[1,48,49]

Insulinoterapia este frecvent necesară pentru managementul DZ la acești pacienți. Utilizarea antidiabeticelor orale poate fi o opțiune în unele cazuri, dar există puține studii despre siguranța și eficiența acestora în DZ post-transplant.[48]

14.3.3.2. DZ secundar infecțiilor

Infecțiile virusale și bacteriene și, în anumite cazuri, tratamentul acestora, pot determina scăderea secreției de insulină și insulinorezistență, crescând riscul de apariție a DZ la indivizi cu predispoziție genetică.[50]

Mecanismele prin care infecțiile virusale pot contribui la dezvoltarea DZ nu sunt pe deplin clarificate. Anumite virusuri au tropism pentru celulele β pancreatice, în timp ce altele pot declanșa autoimunitatea specifică β-celulară.[51] În plus, infecțiile virusale induc și o reacție de stres, cu creșterea producției hormonilor de contrareglare.[52] Au posibil tropism pentru țesutul pancreatic virusurile hepatitice, gripale, adenovirusurile, citomegalovirusul, virusul Epstein-Barr, al rubeolei, al parotiditei epidemice, al imunodeficienței umane, Coxsackie B, și SARS-CoV 2.[51]

Gingivitele și parodontita sunt infecții bacteriene care predispun la DZ, a cărui prevalență este de trei ori mai mare în prezența lor.[53,54]

14.3.3.3. Sindroame genetice asociate uneori cu DZ

Numeroase sindroame genetice se pot însoți de intoleranță la glucoză sau DZ. Ele sunt greu de diagnosticat din cauza heterogenității clinice și a prevalenței foarte reduse. Acestea ar trebui suspectate atunci când hiperglicemia apare precoce, în perioada neonatală sau a micii copilării, și este însoțită de manifestări neurologice (surditate neurosenzorială, ataxie, convulsii, cecitate, etc).[55]

Sindroame genetice asociate uneori cu DZ sunt sindromul Down, Klinefelter, Turner, Prader-Willi, Wolfram sau Laurence-Moon, precum și coreea Huntington, ataxia Friedreich, porfiria acută intermitentă, porfiria cutanea tarda și distrofia miotonică.[55]

Bibliografie:

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of care in diabetes – 2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1; 48(Suppl 1):S27–S49. doi: 10.2237/dc25-S002.
2. Nomiyama T, Yanase T. Secondary diabetes. Nihon Rinsho. 2015 Dec; 73(12):2008–2012.
3. Vila G, Gessl AW, Riedl M, Luger A. Other specific types of diabetes. Wien Klin Wonchenschr. 2016 Apr; 128(Suppl 2):S208–S2011. doi: 10.1007/s00508-016-0997-6.
4. Resmini E, Minuto F, Colao A, Ferone D. Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: the impact of new tratament modalities. Acta Diabetol. 2009 Jun; 46(2):85–95. doi:10.1007/s00592-009-0112-9.
5. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. N Engl J Med. 2006 Dec 14; 355(24):2558–2573. doi:10.1056/NEJMra062453.
6. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, Pivonello C, Simeoli C, Patalano R, Galdiero M, Colao A. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. Pituitary. 2017 Feb; 20(1):46–62. doi:10.1007/s11102-017-0797-7.
7. Moller N, Jorgensen JOL. Effects of growth hormone on glucose, lipid and protein metabolism in human subjects. Endocrine Reviews. 2009 Apr 30; 30(2):152–177. doi:10.1210/er.2008-0027.
8. Yorgensen JO, Krag M, Jessen N, Norelund H, Vetergaard ET, Moller N, Christiansen JS. Growth hormone and glucose homeostasis. Horm Res. 2004; 62(Suppl 3):51–55. doi:10.1159/000080499.
9. Chaudry HS, Singh G. Cushing syndrome. In: StatPearls [Internet]. 2023 [Cited 2025 Jul 7]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470218/.
10. Pivonello R, De Leo M, Vitale P, Cozzolino A, Simeoli C, De Martino MC, Lombardi G, Colao A. Pathophysiology of diabetes mellitus in Cushing's syndrome. Neuroendocrinology. 2010; 92(Suppl 1):77–81. doi: 10.1159/000314319.
11. Mc Mahon M, Gerich J, Rizza R. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. Diabetes Metab Rev. 1998; 4(1):17–30. doi:10.1002/dmr.5610040105.
12. Nieman LK. Recent updates on the diagnosis and management of Cushing's syndrome. Endocrinol Metab. 2018; 33(2):139–146. doi:10.3803/EnM.2018.33.2.139.
13. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2008 May; 93(5):1526–1540. doi: 10.1210/jc.2008-0125.
14. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I et al. American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid. 2011; 21(6):593–646. doi: 10.1089/thy.2010.0417.
15. Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonski KS et al, editors. Williams Textbook of endocrinology, 11 ed. 2008. P. 333–375.
16. Duntas LH, Orgiazzi J, Brabant G. The interface between thyroid and diabetes mellitus. Clin Endocrinol (Oxf). 2011; 75(1):1–9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04029.x.
17. Hage M, Zantout MS, Azar ST. Thyroid disorders and diabetes mellitus. J Thyroid Res. 2011; 2011:439463. doi:10.4061/2011/439463.
18. O'Meara NM, Blackman JD, Sturis J, Polonski KS. Alterations in kinetics of C-peptide and insulinsecretion in hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1993; 76(1): 79–84. doi:10.1210/jcem.76.1.8421108.

19. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Jun; 99(6):1915–1942. doi: 10.1210/jc.2014-1498.
20. Krumeich LN, Cucchiara AJ, Nathanson KL, Kelz RR, Fishbein L, Fraker DL, Roses RE, Cohen DL, Wachtel H. Correlation between plasma catecholamines, weight, and diabetes in pheochromocytoma and paraganglioma. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Sep 27; 106(10):e4028–e4038. doi: 10.1210/clinem/dgab401.
21. Clutter WE, Rizza RA, Gerich JE, Cryer PE. Regulation of glucose metabolism by sympathochromaffin catecholamines. Diabetes Metab Rev. 1988 Feb 4; 4(1):1–15. doi: 10.1002/dmr.5610040104.
22. Sherwin RS, Sacca L. Effect of epinephrine on glucose metabolism in humans: contribution of the liver. Am J Physiol Metab. 1984; 247:E15–E165. doi: 10.1152/ajpendo.1984.247.2.E157.
23. Sacca L, Vigorito C, Cicala M, Ungaro B, Sherwin RS. Mechanisms of epinephrine-induced glucose intolerance in normal humans. J Clin Invest. 1982 Feb; 69(2):284–293. doi: 10.1172/jci110451.
24. Dominguez A, Muppidi V, Leslie SW et al. Hyperaldosteronism. In: StatPearls [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 7]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499983/.
25. Moustaki M, Paschou SA, Vakali EC, Vryonidou A. Secondary diabetes mellitus due to primary aldosteronism. Endocrine. 2023 Jan; 79(1):17–30. doi:10.1007/s12020-022-03168-8.
26. Luther JM. Effects of aldosterone on insulin sensitivity and secretion. Steroids. 2014 Dec; 91:54–60. doi:10.1016/j.steroids.2014.08.016.
27. Adler GK, Murray GR, Turcu AF, Nian H, Yu C, Solorzano CC, Manning R, Peng D, Luther JM. Primary aldosteronism decreases insulin secretion and increases insulin clearance in humans. Hypertension. 2020 May; 75(5):1251–1259. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13922.
28. Menon J, Jialal I. Glucagonoma. In: StatPearls [Internet]. 2025 Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Jul 7]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519500.
29. Han X, Wang D, Kuang T, Rong Y, Lou W. Glucagonoma syndrome: report of one case. Transl Gastroenterol Hepatol. 2016 Sep 19; 1:70. doi:10.21037/tgh.2016.09.01.
30. Chastain MA. The glucagaonoma syndrome: a review oh his features and discussion of new perspectives. Am J Sci. 2001 May; 321(5):306–320. doi:10.1097/00000441-200105000-00003.
31. Batcher E, Madaj P, Gianoukakis AG. Pancreatic neuroendocrin tumors. Endocr Res. 2011; 36(1):35–43. doi:10.3109/07435800.2010.525085.
32. Nessi G, Marcucci T, Rubio CA, Brandi ML, Tonelli F. Somatostatinoma: clinico-pathological features of three cases and literature reviewed. J Gastroenterol Hepatol. 2008 Apr; 23(4):521–526. doi:10.1111/j.1440-1746.2007.05053.x .
33. Una Cidon E. Vasoactive intestinal peptide secretting tumour: An overview. World J Gastrointest Oncol. 2022 Apr 15; 14(4):808–819. doi:10.4251/wjgo.v14.i4.808.
34. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. Nat Rev Endocrinol. 2011 Apr; 7(4):219–231. doi:10.1038/nrendo.2010.217.
35. Shukla A, Rasquin LI, Anastasopoulou C. Polycystic ovarian syndrome. In: StatPearls [Internet]. 2025 [cited 2025 Jul 7]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov//books/NBK459251.
36. Tenner S, Vege SS, Sheth SG, Sauer B, Yang A, Conwell DL, Yadlapati RH, Gardner TB. American College of Gastroenterology Guidelines: Management of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2024 Mar 1; 119(3):419–437. doi: 10.14309/ajg.0000000000002645.
37. Gorelick FS. Diabetes mellitus and the exocrine pancreas. Yale J Biol Med. 1983 Jul-Aug; 56(4):271–275.

38. Agarwal N, Pitchumoni CS. Assessment of severity in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. 1991 Oct; 86(10):1385–1391.
39. Das SL, Singh PP, Phillips AR, Murphy R, Windsor JA, Petrov MS. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Gut. 2014 May; 63(5):818–831. doi:10.1136/gutjnl-2013-305062.
40. Ewald N, Hardt PD. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. World J Gastroenterol. 2013 Nov 14; 19(42):7276–7281. doi:10.3748/wjg.v19.i42.7276.
41. Godarzi MO, Petrov MS, Andersen DK, Hart PA. Diabetes in chronic pancreatitis: risk factors and natural history. Curr Opin Gastroenterol. 2021 Sep 1; 37(5):526–531. doi:10.1097/MOG.0000000000000756.
42. Goosenberg E, Lappin SL. Chronic pancreatitis. In: StatPearls [Internet]. 2025 [cited 2025 Jul 7]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482325/ .
43. Bühler L, Schmidlin F, de Perrot M, Borst F, Mentha G, Morel P. Long-term results after surgical management of chronic pancreatitis. Hepatogastroenterology. 1999 May-Jun; 46(27):1986–1989.
44. Kim KJ, Jeong CY, Jeong SH, Ju YT, Jung EJ, Lee YJ, Choi SK, Ha WS, Park ST, Hong SC. Pancreatic diabetes after distal pancreatectomy: Incidence rate and risk factors. Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2011 May; 15(2):123–127. doi: 10.14701/kjhbps.2011.15.2.123.
45. Unnikrishnan R, Mohan V. Pancreatic disease and diabetes. In: Holt RIIG, Flyvbjerg A, editors. Textbook of diabetes. 6th ed. Oxford: John Wiley & Sons Ltd; 2024. p. 319-329.
46. Salvatore T, Marfella R, Rizzo MR, Sasso FC. Pancreatic cancer and diabetes. A two-way relationship in the perspective of diabetologist. International Journal of Surgery. 2015 Sep; 21(Suppl 1):S72–S77. doi:10.1016/j.ijsu.2015.06.063.
47. Bures J, Kohoutova D, Skrha J, Bunganic B, Ngo O, Suchanek S, Skrha P, Zavoral M. Diabetes mellitus in pancreatic cancer: A distinct approach to older subjects with new-onset diabetes mellitus. Cancers (Basel). 2023 Jul 19; 15(14):3669. doi: 10.3390/cancers15143669.
48. Shyvaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-transplant diabetes mellitus: Causes, treatment and impact on outcomes. Endocr Rev. 2016 Feb; 37(1):37–61. doi:10.1210/er.2015-1084.
49. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernández D, Kasiske BL, Kiberd B, Krentz A, Legendre C, Marchetti P, Markell M, van der Woude FJ, Wheeler DC; International Expert Panel. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. Transplantation. 2003 May 27; 75(10 Suppl):S23–S24. doi: 10.1097/01.TP.0000069952.49242.3E.
50. Holt RIG, Cockram CS, Ma RCW, Luk AOY. Diabetes and infection: rewiew of the epidemiology, mechanisms and principles of treatment. Diabetologia. 2024 Jul; 67(7):1168–1180. doi: 10.1007/s00125-024-06102-x.
51. Rajsfus BF, Mohana-Borges R, Allonso D. Diabetogenic viruses: linking viruses to diabetes mellitus. Heliyon. 2023 Mar 30; 9(4):e15021. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15021.
52. Vendantam D, Poman DS, Motwani LaSIF N, Patel A, Anne KK. Stress-induced hyperglycemia: Consequences and management. Cureus. 2022 Jul 10; 14(7):e26714. doi: 10.7759/cureus.26714.
53. Borgnakke WS. Diabetes Atlas: Diabetes and oral health-a-two-way relationship of clinical importance. Diabetes Res Clin Pract. 2019 Nov; 157:107839. doi:10.1016/j.diabres.2019.107839.
54. Ziukaite L, Slot DE, Van der Weijden FA. Prevalence of diabetes mellitus in people clinically diagnosed with periodontitis: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. J Clin Periodontol. 2018 Jun; 45:650–662. doi:10.1111/jcpe.12839.

55. Alexopoulos A, Kakourou T. Genetic syndromes associated with diabetes mellitus. In: Fritz K, Tiplica GS, editors. Cutaneous manifestations in diabetes. Heiidelberg: Springer; 2024. p. 317–324.

Capitolul 14.4. Diabetul indus de medicamente

Teodora Sorescu

Există numeroase medicamente care predispun la hiperglicemie sau pot chiar determina apariția diabetului zaharat (DZ) la subiecți susceptibili. Mecanismele implicate sunt scăderea secreției de insulină, insulinorezistența, scăderea captării periferice a glucozei, creșterea gluconeogenezei hepatice și creșterea greutății corporale.[1]

În Tabelul 14.4.1 sunt expuse principalele medicamente despre care se știe că influențează în sens negativ metabolismul glucidic.[1,2]

Tabelul 14.4.1. Medicamente care pot induce hiperglicemie sau DZ

Glucocorticoizi
Hormoni tiroidieni
Contraceptive orale
Antipsihotice de generația a doua
Diuretice tiazidice
Betablocante
Statine
Agenți antiinfecțioși: - antibiotice (fluoroquinolone) - antiretrovirale pentru virusul imunodeficienței umane (inhibitori de proteaze) - antifungice (pentamidină)
Antineoplazice
Altele: agoniști alfa-adrenergici, interferon alfa, inhibitori de calcineurină, diazoxid, acid nicotinic, fenitoină, analogi de somatostatină etc.

14.4.1. Glucocorticoizii

Glucocorticoizii sunt clasa de medicamente care are cel mai mare potențial de a induce hiperglicemie,[1] manifestată la aproximativ 30% dintre pacienții tratați.[3] Mecanismul principal prin care determină acest efect este scăderea sensibilității la insulină la nivel hepatic, muscular și adipocitar.[1]

Glucocorticoizii orali (prednison, prednisolon) au un vârf de acțiune la 4-6 ore după ingestie și sunt administrați, de regulă, o dată/zi, cel mai frecvent dimineața, astfel încât hiperglicemia va deveni evidentă de obicei în jurul prânzului și se va menține până seara, la culcare. La doze mai mari (de ex., prednison 40 mg/zi) sau în administrare de două ori pe zi, hiperglicemia se va manifesta și à jeun.[1]

Tratamentul hiperglicemiei induse de glucocorticoizi ține cont de tipul și durata de acțiune a preparatului. Asociația Americană de Diabet (ADA) recomandă ca, în cazul terapiei cu glucocorticoizi cu durată intermediară de acțiune (precum prednisonul sau prednisolonul), administrați o dată sau de două ori pe zi, să se injecteze concomitent și insulină NPH. Pentru glucocorticoizii cu durată lungă de acțiune (cum este dexametazona) sau în cazul tratamentului în prize zilnice multiple, se va utiliza un analog de insulină bazală cu durată lungă de acțiune, putând fi necesară și insulină prandială.[4]

14.4.2. Hormonii tiroidieni

Levotiroxina este un hormon tiroidian sintetic, folosit ca terapie de substituție în hipotiroidism. Medicația este, în general, sigură din punct de vedere metabolic, iar administrarea sa exogenă, chiar și în doze care suprimă TSH și induc o tireotoxicoză subclinică prelungită, nu pare să afecteze semnificativ toleranța la glucoză.[5] Totuși, supradozarea hormonilor tiroidieni poate duce la creșterea producției hepatice de glucoză, la absorbția intestinală crescută a acesteia și la scăderea sensibilității țesuturilor periferice la insulină, inducând astfel la hiperglicemie.[6]

14.4.3. Contraceptivele orale

Preparatele contraceptive orale combinate se diferențiază prin doza de etinilestradiol și tipul de progestativ utilizat.[1] Cele care conțin etinilestradiol <35 µg nu influențează toleranța la glucoză sau secreția de insulină. Efectele glicemice ale progestativelor sunt reduse la dozele întrebuințate în combinațiile curente.[7] La ora actuală, nu există dovezi că preparatele contraceptive orale combinate cresc riscul de apariție al DZ,[8] acesta fiind comparabil cu cel existent în populația generală.[7]

14.4.4. Antipsihoticele de generația a doua

Antipsihoticele de generația a doua (denumite și antipsihotice atipice) reprezintă tratamentul principal pentru schizofrenie, dar sunt indicate și în alte afecțiuni psihiatrice.[9] Ele induc hiperglicemie printr-un mecanism multifactorial, care implică atât creșterea în greutate dată de acțiunea lor asupra receptorilor de histamină, serotonină, norepinefrină și dopamină, cât și influențarea directă a metabolismului glucozei, independent de greutate și aportul alimentar,[1] respectiv interferența cu metabolismul hepatic al glucozei, inhibarea secreției de insulină și scăderea sensibilității periferice la acest hormon.[9]

Olanzapina și clozapina au cel mai mare potențial hiperglicemiant, fiind urmate de quetiapină și risperidonă, în timp ce antipsihoticele de generație mai nouă (precum aripiprazolul, ziprasidona sau paliperidona) au un impact metabolic mai redus.[1]

Tratamentul cu această clasă de medicamente necesită monitorizare glicemică, dar și a greutății corporale, profilului lipidic și tensiunii arteriale, având în vedere potențialul lor de a modifica factorii de risc cardiovascular, cu impact pe termen lung asupra mortalității.[1,9]

14.4.5. Diureticele tiazidice

Hiperglicemia asociată utilizării diureticelor tiazidice este legată de hipopotasemia secundară acestei terapii. Pierderea potasiului reduce capacitatea celulelor β pancreatice de a produce insulină, deoarece nivelul intracelular al electrolitului este esențial pentru stimularea secreției.[1] Intensitatea efectului este, însă, redusă, fiind dependentă de doza administrată.[10] De aceea, menținerea unei valori normale a potasiului seric poate preveni posibilele consecințele metabolice ale utilizării acestor medicamente.[1]

14.4.6. Betablocantele

Betablocantele pot afecta homeostazia glucozei prin reducerea secreției de insulină și a sensibilității la aceasta, dar și prin creșterea ponderală, inducând astfel insulinorezistență. Studii clinice au arătat că tratamentul pe termen lung cu unele preparate ale clasei, în special cu cele neselective, este asociat cu creșterea incidenței DZ tip 2. Riscul este mai mic sau absent în cazul utilizării betablocantelor care au și proprietăți vasodilatatoare (carvedilol, nebivolol) și, de aceea, ele sunt de preferat la pacienții cu DZ sau cu risc crescut pentru acesta.[1,11]

14.4.7. Statinele

Mecanismele prin care statinele pot induce hiperglicemie includ scăderea secreției de insulină și creșterea insulinorezistenței.[1] Un studiu clinic a semnalat că tratamentul cu un reprezentant al clasei, rosuvastatina, a fost asociat, după 5 ani de urmărire, cu o creștere ușoară a riscului de DZ tip 2, mai ales la persoanele cu factori de risc preexistenți.[12] Totuși, beneficiile cardiovasculare ale terapiei cu statine depășesc semnificativ riscurile, inclusiv cel de DZ, astfel încât ADA recomandă utilizarea statinelor atât în prevenția primară, cât și în cea secundară a bolilor cardiovasculare, la persoanele cu DZ care prezintă factori de risc cardiovasculari sau boală cardiovasculară evidentă.[13]

14.4.8. Fluoroquinolonele

Unele fluoroquinolone (gatifloxacina, moxifloxacina și levofloxacina) pot determina hiperglicemie sau hipoglicemie, în special în cazul utilizării prelungite și la doze mari, în aceste situații fiind recomandată monitorizarea atentă a glicemiei.[1,11]

14.4.9. Antineoplazicele

Din categoria medicamentelor antineoplazice, câteva clase sunt cotate ca fiind hiperglicemiante: inhibitorii mTOR („mammalian target of rapamycin"), inhibitorii de tirozin-kinază și inhibitorii punctelor de control imunitar („immune checkpoint inhibitors"). Din acest motiv se recomandă monitorizarea periodică a glicemiei la pacienții oncologici tratați cu preparate aparținând acestor clase.[11]

Bibliografie:

1. Ponte CD, Dang DK. Drug-induced diabetes. In: Holt RIIG, Flyvbjerg A, editors. Textbook of diabetes. 6th ed. Oxford: John Wiley & Sons Ltd; 2024. p. 295–303.
2. World Health Organization. Classification of diabetes mellitus [Internet]. 2019 [cited 2025 Jul 12]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/classification-of-diabetes-mellitus.
3. Struja T, Nitritz N, Alexander I, Kupferschmid K, Hafner JF, Spagnuolo CC, Schuetz P, Mueller B, Blum CA. Treatment of glucocorticoid-induced hyperglycemia in hospitalized patients – a systematic review and meta-analysis. Clin Diabetes Endocrinol. 2024 Jan 27; 10(1):8. doi: 10.1186/s40842-023-00158-1.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 16. Diabetes care in the hospital: Standards of care in diabetes – 2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1; 48(Suppl 1):S321–S334. doi: 10.2237/dc25-S016.
5. Hennessey JV. Pharmacodynamic and therapeutic actions of levothyroxine. In: Kahaly GJ, editor. 70 years of levothyroxine [Internet]. Cham: Springer; 2021 [cited 2025 Jul 11]. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-63277-9_3.
6. Dimitriadis GD, Raptis SA. Thyroid hormone excess and glucose intolerance. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2001; 109(Suppl 2):S225–S239. doi: 10.1055/s-2001-18584.
7. Preumont V. Contraception and diabetes: Which modalities should we consider in 2021? Ann Endocrinol (Paris). 2022 Feb; 22:S0003-4266(22)00025-7. doi: 10.1016/j.ando.2022.02.002.
8. Gourdy P. Diabetes and oral contraception. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013 Feb; 27(1):67–76. doi: 10.1016/j.beem.2012.11.001.
9. Grajales D, Ferreira V, Valverde ÁM. Second-generation antipsychotics and dysregulation of glucose metabolism: Beyond weight gain. Cells. 2019 Oct 29; 8(11):1336. doi: 10.3390/cells8111336.
10. Hall JJ, Eurich DT, Nagy D, Tjosvold L, Gamble JM. Thiazide diuretic-induced change in fasting plasma glucose: A meta-analysis of randomized clinical trials. J Gen Intern Med. 2020 Jun; 35(6):1849–1860. doi: 10.1007/s11606-020-05731-3.
11. Jain AB, Lai V. Medication-induced hyperglycemia and diabetes mellitus: A review of current literature and practical management strategies. Diabetes Ther. 2024 Sep; 15(9):2001–2025. doi: 10.1007/s13300-024-01628-0.
12. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. Lancet. 2012 Aug 11; 380(9841):565–571. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61190-8.
13. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of care in diabetes – 2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1; 48(Suppl 1):S207–S238. doi: 10.2237/dc25-S010.

Secțiunea 15. Prediabetul

Capitolul 15.1. Diagnostic și screening

Roxana Stoica, Ioana Bujdei-Tebeică, Simona Ștefan

În anul 1973 a apărut conceptul de prediabet, pe măsură ce istoria naturală a diabetului zaharat a fost descrisă în detaliu. Prediabetul reprezintă etapa inițială sau sublinică a diabetului zaharat, numit și diabet zaharat asimptomatic. Prediabetul cuprinde toate modificările metabolismului energetic înainte de obiectivarea primelor modificări ale glicemiei venoase sau a HbA1c.[1,2]

Prediabetul este considerat o stare intermediară ce precede apariția bolii, de aceea și terminologia folosită pentru descriere nu este una omogenă: diabet zaharat prehiperglicemic, diabet zaharat preclinic, diabet zaharat asimptomatic, hiperglicemie intermediară, toleranță alterată la glucoză și/sau glicemie bazală modificată.[3]

Ghidul Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice publicat în 2021,[4] al Asociației Americare a Diabetului din 2024[5] și al Federației Internaționale a Diabetului[6] definesc prediabetul sau diabetul zaharat asimptomatic pe baza următoarelor criterii:

1. Glicemie venoasă a jeun (glicemie bazală): 100-125 mg/dl;
2. Glicemie venoasă la 2 ore după efectuarea testului de toleranță cu 75 g glucoză orală (TTGO): 140-199 mg/dl (termen sinonim toleranță alterată la glucoză);
3. HbA1c 5,7 – 6,4%.

Datele epidemiologice variază în funcție de criteriile folosite (limita glicemiei venoase). În România, studiul PREDATORR (PREvalence of DiAbeTes mellitus, prediabetes, overweight, Obesity, dyslipidemia, hyperuricemia and chronic kidney disease in Romania) a raportat o prevalență ajustată pentru vârstă și sex a prediabetului de 16,5%.[7] Prevalența globală în anul 2021 a glicemiei venoase a jeun modificate (110-125 mg/dl) a fost de 5,8 % și a toleranței alterate la glucoză (glicemie la 2 ore 140-199 mg/dl) a fost de 9,1%.[8] În Europa, prevalența glicemiei modificate a jeun este de 8,4%, iar a toleranței alterate la glucoză de 11.4%.[9]

Pentru diagnosticarea precoce a prediabetului și prevenția primară a diabetului zaharat este recomandat screeningul folosind cele 3 opțiuni de testare precizate mai sus la populația aflată la risc.[4]

1. **Toţi adulţii supraponderali/obezi cu vârsta ≥45 de ani ce prezintă unul sau mai mulţi dintre următorii factori de risc:**

- Istoric familial de DZ (rude grad 1);
- Rasă cu risc crescut de dezvoltare a prediabetului/diabetului;
- Sedentarism;
- Istoric de boală cardiovasculară;
- Femei diagnosticate cu sindrom de ovar polichistic;
- Hipertensiune arterială nou-diagnosticată/istoric de hipertensiune arterială/tratament antihipertensiv, cu valori ≥140/90 mmHg;
- Profil lipidic modificat: HDLcolesterol ≤35 mg/dl şi/sau trigliceride ≥250 mg/dl;
- Insulinorezistenţă sau condiţii clinice asociate cu insulinorezistenţă (raport talie şold ≥0,81, pentru femei şi ≥0,96, pentru bărbaţi, obezitate morbidă, acanthosis nigricans etc.);
- Istoric de schizofrenie sau tulburări bipolare severe în tratament cu antipsihotice;
- Tratament cu glucocorticoizi, diuretice tiazidice;
- Unele molecule utilizate în tratarea infecției cu virusul imunodeficienței umane.

2. **Toți copiii și tinerii supraponderali/obezi la vârsta de 10 ani/pubertate ce prezintă unul sau mai mulţi dintre următorii factori de risc:**

- Istoric de diabet gestațional al mamei;
- Istoric familial de DZ tip 2 (rude de grad 1 și 2);
- Rasă/etnie cu risc crescut de dezvoltare a prediabetului/diabetului;
- Semne de insulinorezistență (hipertensiune arterială, dislipidemie, acanthosis nigricans, sindrom de ovar polichistic, greutate scăzută sau macrosomie la naştere).

3. **Toate femeile cu antecedente de diabet gestaţional.**

Frecvența screeningului prediabetului

Tabel 15.1.1. Frecvența testării populației (adaptat după [4,10])

Adulți supraponderali/obezi	Dacă testările sunt negative, se vor repeta la interval de 3 ani, luând în considerare testarea mai frecventă în funcție de rezultatele inițiale și riscurile asociate. Dacă prediabetul este diagnosticat, testarea se reia anual pentru screeningul diabetului zaharat.
Copii supraponderali/obezi	Dacă testele sunt negative, se reia testarea la interval de 3 ani sau mai devreme dacă indicele de masă corporală creşte. Dacă prediabetul este diagnosticat, testarea se reia anual pentru screeningul diabetului zaharat.
Femei cu diabet gestațional	Screening la interval de 3 ani dacă pacienta este normoglicemică. Dacă prediabetul este diagnosticat, testarea se reia anual pentru screeningul diabetului zaharat.

Capitolul 15.2. Consecințe și complicații

Teodor Salmen, Simona Ștefan, Roxana Stoica

În vederea aprofundării consecințelor prediabetului, se vor prezenta în cele ce urmează câteva noțiuni de fiziopatologie. Prediabetul apare ca o extensie a modificărilor metabolismului glucidic și este un proces continuu, variabil în timp și cu traseu non-liniar.[11] Valorile glicemice folosite pentru diagnostic sunt limite stabilite pragmatic ce se aplică pentru majoritatea populației. În mod real, o persoană poate trece din categoria de prediabet la normoglicemie și vice-versa în decursul vieții. Cei doi factori esențiali care influențează această schimbare a statusului glicemic sunt producția de insulină raportată la glicemie și rezistența la insulină.

Insulina și glucagonul sunt cei doi hormoni principali care reglează metabolismul energetic la nivelul mai multor organe prin următoarele mecanisme[10,11] prezentate în Tabelul 15.1.2.

Tabel 15.1.2. Mecanismele fiziopatologice în prediabet și consecințele acestora[10,11]

Țesut/organ	Mecanism	Consecință
Hepatic	Insulinorezistența se manifestă prin abilitatea mai redusă a insulinei de a inhiba gluconeogeneza și de a stimula captarea glucozei postprandial. Oxidarea acizilor grași liberi (AGL) este crescută la persoanele cu obezitate, ceea ce conduce la creșterea gluconeogenezei; nivelul crescut de AGL s-a asociat cu statusul de prediabet la pacienții cu obezitate.[12]	Creșterea glicemiei postprandiale și a jeun
Muscular	Insulinorezistența afectează reglarea locală a homeostaziei glucozei, crește proteinele de la nivelul matrixului extracelular și scade capilaritatea musculară. Insulinorezistența scade oxidarea trigliceridelor la nivel muscular și, consecutiv, nivelul acestora va fi crescut local.[13]	Creșterea glicemiei Creșterea trigliceridelor
Adipos	Țesutul adipos hipertrofiat devine disfuncțional ceea ce se traduce într-o producție excesivă de AGL, specii reactive de oxigen și citokine pro-inflamatorii ce conduce la creșterea insulinorezistenței.[14]	Excesul de AGL va determina și depunerea acestora în zone unde densitatea celulară este de obicei minimă cum ar fi epicardic, perivascular, în hilul renal proces denumit și depunere ectopică de grăsime
Pancreatic Celula beta	Dacă secreția de insulină de la nivelul celulei beta este adecvată, aceasta poate compensa rezistența periferică la insulină; mecanismul adaptativ al celulei beta este stabilirea unui setpoint superior (atât pentru valoarea glicemică, cât și pentru producția de insulină).	Atunci când valorile glicemice încep să crească, celula beta devine insensibilă la glucoză; cel puțin, în fazele incipiente ale prediabetului, nu apare un deficit al producției de insulină, doar incapacitatea de a face față glicemiilor crescute în timp util.
Celula alfa	Postprandial, la persoanele care au diabet zaharat nivelul glucagonului nu este inhibat de creșterea secreției de insulină, ceea ce arată o scădere a sensibilității celulei alfa, un mecanism ce ar putea fi afectat încă din stadiul de prediabet.	Insulinorezistența măsurată prin clamp euglicemic-hiperinsulinemic la non - diabetici a fost independent asociată cu nivelurile crescute a jeun ale glucagonului și proinsulinei plasmatice.[15]

Secundar celor prezentare mai sus în Tabelul 15.1.2. se dezvoltă diabetul zaharat tip 2. Un studiu observațional, ce a inclus subiecți non-diabetici, a arătat că sensibilitatea periferică și cea a celulei beta la insulină sunt predictori independenți ai prediabetului și explică 50% din progresie către diabet zaharat, comparativ cu factorii clasici precum istoricul familial de diabet, adipozitatea sau nivelul glicemiei.[16] Anumite grupuri de cercetare s-au focalizat pe descrierea fenotipurilor de pacienți care evoluează iminent către diabet zaharat.

15.2.1. Fenotipuri ale prediabetului

Un studiu ce a analizat o cohortă de pacienți cu prediabet a identificat șase clustere (categorii de pacienți cu prediabet). Pacienții au fost stratificați conform riscului de a dezvolta tipul 2 de diabet, pornind de la un model de risc poligenic, volumul adipozității viscerale, volumul adipozității subcutanate măsurate prin rezonanță magnetică nucleară, colesterol HDL și markeri ai secreției sau rezistenței la insulină calculați după efectuarea testului de toleranță la glucoză orală. Două fenotipuri au riscul cel mai mare de apariție a diabetului zaharat tip 2:[17]

- Cluster cu disfuncție beta celulară: pacienții au avut scor de risc poligenic ridicat, secreție scăzută de insulină, un nivel moderat de grăsime viscerală;
- Cluster cu insulinorezistență severă: pacienții cu obezitate, steatoză hepatică și secreție de insulină scăzută; în plus, aceștia au avut și riscurile vascular, renal și de mortalitate crescute.

15.2.2. Complicații ale prediabetului

Aproximativ 15 până la 30% din pacienții cu prediabet progresează către **diabet zaharat** de tip 2 în decurs de 5 ani dacă nu se fac intervenții asupra factorilor de risc.[18] În afara diabetului zaharat de tip 2 descris anterior, alte complicații ce pot să apară sunt:

- Bolile cardiovasculare: concluzia unei meta-analize ce a inclus studii prospective de cohortă, însumând peste 10 milioane de pacienți din 129 studii, a fost că prediabetul este asociat cu risc crescut de mortalitate, boală cardiovasculară (outcome compus), boală coronariană și accident vascular cerebral în populația generală. De asemenea, pacienții cu boală aterosclerotică pre-existentă care au prediabet au risc crescut de mortalitate de toate cauzele comparativ cu cei normoglicemici;[19]
- Retinopatia: prevalența retinopatiei între 0,3 și 14,1% a fost descrisă de un review sistematic cu 24 de studii (8759 pacienți); procentele sunt variabile din cauza diversității metodelor de diagnostic și screening;[20]
- Neuropatia: prevalența polineuropatiei a fost crescută la pacienții obezi cu prediabet (29%), dar prediabetul nu s-a asociat cu un risc crescut de neuropatie în toate studiile;[21,22]
- Boala cronică de rinichi (BCR): prediabetul este asociat cu un risc moderat de boală cronică de rinichi (12%) într-o meta analiză cu 9 studii de cohortă.[23] Au fost descrise anumite clustere care au un risc crescut de BCR:[17] subiecții care au adipozitate viscerală crescută și, în special, exces de grăsime la nivelul sinusului renal măsurată în urma IRM au o predispoziție spre această complicație.

Capitolul 15.3. Managementul prediabetului

Ioana Bujdei-Tebeică, Simona Ștefan, Teodor Salmen

15.3.1. Obiective ale intervenției

Abordul multifactorial este recomandat pentru atingerea următoarelor obiective:[24]

- Scăderea ponderală de minim 7%;
- Scăderea HbA1c sub 5,7% și prevenția apariției diabetului zaharat tip 2;
- Menținerea presiunii arteriale sub 130/80 mmHg și a profilului lipidic optim pentru prevenția apariției bolii cardiovasculare precoce.

Ghidul Societății Americane de Diabet recomandă o scădere ponderală de minim 7% din greutatea inițială, precum și menținerea acestei scăderi la pacienții cu suprapondere și obezitate. Se recomandă creșterea activității fizice la minim 150 de minute de activitate fizică moderată, alături de reducerea aportului caloric, integrată în cadrul unei diete echilibrate-[25] recomandare de clasă A. Rezultatele studiilor Diabetes Prevention Program (DPP trial),[26] Finish Diabetes Prevention Study (DPS),[27] precum și a Studiului Da Quing,[28] au demonstrat că intervenția asupra stilului de viață poate duce la scăderea riscului de a dezvolta diabet zaharat de tip 2 (DZ2) sau la întârzierea apariției acestuia.

De asemenea, Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului recomandă o scădere ponderală de minim 5% din greutate la pacienții cu suprapondere sau obezitate, la risc de a dezvolta diabet zaharat tip 2. Opțiunile pentru atingerea acestei ținte pot fi dieta mediteraneană, dieta nordică, vegetariană, sau orice altă variantă echilibrată din punct de vedere nutrițional.[29] Un review sistematic a demonstrat că intervenția multifactorială ce combină schimbarea comportamentului alimentar indiferent de medicația asociată pentru reducerea greutății, a scăzut riscul de apariție a diabetului.[30]

15.3.2. Intervenția medical-nutrițională

În ceea ce privește recomandările nutriționale pentru reducerea riscului de evoluție către DZ2, ghidurile internaționale au o abordare integrativă, susținând diverse strategii dietetice, ce include dieta mediterraneană,[31-33] dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension),[34] dieta vegetariană sau bazată pe plante,[35-37] diete cu un conținut scăzut de carbohidrați[37,38] sau de grăsimi.[39] Alegerea variantei potrivite se va realiza în funcție de preferințele alimentare ale pacientului, nivelul socio-economic, de disponibilitatea diverselor clase de alimente, precum și de aspectele culturale sau religioase.[40]

15.3.3. Activitatea și exercițiul fizic

Exercițiul fizic și-a demonstrat beneficiile în ceea ce privește prevenția diabetului zaharat de tip 2. În studiul DPP, pacienții care au atins ținta de 150 de minute de efort fizic de intensitate moderată pe săptămână, cum ar fi mersul în ritm rapid de 30 minute în majoritatea zilelor, au prezentat o reducere a incidenței DZ2 cu 44%, indiferent de atingerea țintei de scădere ponderală.[41]

Activitatea fizică recomandată poate fi efectuată sub diverse forme, individualizată particularităților pacientului:

- 150 de minute de activitate fizică moderată/ săptămână, distribuite în sesiuni de câte minim 10 minute, de cel puțin 3 ori pe săptămână;
- 75 de minute de efort de intensitate mare sau de rezistență/ săptămână, dacă starea de sănătate a pacientului permite acest tip de sport;
- Exercițiul fizic susținut de-a lungul unei săptămâni ce presupune un consum energetic de minim 700 kcal, fapt ce contribuie la obținerea controlului ponderal și glicemic;[41,42]
- Întreruperea perioadelor de sedentarism, aceasta putând ameliora atât glicemia bazală, cât și excursiile glicemice postprandiale, ducând implicit la reducerea valorilor HbA1c.[43,44]

Un program susținut de activitate fizică ce include atât efort aerob, cât și anaerob, a demonstrat a duce la reducerea incidenței DZ2 la pacienții cu prediabet.[45] Exercițiul fizic regulat duce de asemenea la scăderea inflamației subclinice și a valorilor adipokinelor circulante, împiedicând astfel evoluția prediabetului către diabet zaharat clinic manifest.[46]

15.3.4. Terapia medicamentoasă

Ghidurile de bună practică recomandă în primul rând implementarea noțiunilor de stil de viață sănătos, incluzând scăderea ponderală și creșterea activității fizice. Deși nu există un tratament aprobat pentru prevenția DZ2, o parte din medicația antidiabetică, incluzând metforminul, tiazolidindionele, GLP-1 RA (semaglutid injectabil și liraglutid), precum și agoniștii duali GLP1-GIP (tirzepatid), au date ce demonstrează reducerea incidenței DZ2 la pacienții cu prediabet și obezitate, prin reducerea insulinorezistenței și scădere ponderală.

15.3.4.1. Metforminul

Ghidul Societății Americane de Diabet recomandă inițierea terapiei cu metformin la pacienții cu risc crescut de a dezvolta DZ2, cum sunt cei cu: obezitate de grad II (IMC ≥35kg/m2) și vârsta cuprinsă între 25 și 59 de ani, cu modificarea glicemiei à jeun (≥110 mg/dl), cu valoarea HbA1c ≥6% sau la femeile cu istoric de diabet gestațional.[25] În studiul DPP, metforminul a avut o eficiență comparabilă cu modificarea stilului de viață în ceea ce privește reducerea riscului de DZ2 la pacienții cu obezitate de grad II și vârste cuprinse între 25 și 44 de ani.[26] La urmărirea după o perioadă de 15 ani a pacienților incluși în studiul DPP, s-a observat că pacienții cu glicemii à jeun ≥110 mg/dl, cu valoarea HbA1c cuprinsă între 6,0 și 6,4 %, respectiv femeile cu antecedente de diabet gestațional, au beneficiat de o reducere mai mare a riscului de a dezvolta DZ2, comparativ cu cei care aveau glicemii à jeun <110 mg/dl sau cu valoarea HbA1c cuprinsă < 6%.[47] Practic, aceste categorii de pacienți cu prediabet beneficiază cel mai mult de efectele metforminului în prevenție.

În cazul pacienților ce au tratament cu metformin de lungă durată, se recomandă dozarea vitaminei B12, pentru screeningul deficitului de vitamina B12 ce se poate asocia acestei terapii, mai ales la pacienții cu anemie sau neuropatie periferică.[25]

15.3.4.2. Meglitinide

Având în vedere efectul de stimulare a secreției de insulină, meglitinidele au fost studiate în ceea ce privește capacitatea de a reduce riscul de DZ2. Studiul NAVIGATOR a demonstrat că administrarea nateglinidei nu duce la reducerea incidenței de DZ2 la pacienții cu alterarea toleranței la glucoză și boală cardiovasculară (BCV) sau factori de risc cardiovasculari.[48] Această clasă nu este recomandată în prevenție.

15.3.4.3. Tiazolidindionele (TZD)

Clasa tiazolidindionelor a fost studiată pentru capacitatea ei de prevenție a DZ2, cu rezultate diverse în funcție de agentul terapeutic. Astfel, studiul DREAM a demonstrat că administrarea rosiglitazonei în doză de 8 mg pe zi, pe o perioadă medie de 3 ani, a dus la reducerea incidenței de DZ 2.[49] Pioglitazona a redus riscul de evoluție a prediabetului către DZ2, dar cu asocierea creșterii ponderale și a edemelor.[50] La persoanele cu antecedente de accident vascular cerebral și dovezi de rezistență la insulină și prediabet, se poate lua în considerare administrarea de pioglitazonă pentru a reduce riscul de accident vascular cerebral sau infarct miocardic. Cu toate acestea, acest beneficiu trebuie echilibrat cu riscul crescut de creștere în greutate, edem și fracturi. Dozele mai mici pot atenua riscul de efecte adverse, dar pot fi mai puțin eficiente.[5]

15.3.4.4. Agoniștii de receptor glucagon-like peptide-1 (GLP-1 RA)

Clasa GLP-1 RA este intens studiată, având demonstrate efecte de protecție cardiovasculară și renală la pacienții cu DZ2,[25] sau beneficii cardiovasculare la persoanele cu exces ponderal.[51]

Această clasă terapeutică a fost studiată și la pacienții fără DZ2, având în vedere beneficiile pe scăderea ponderală, ce reprezintă un pilon important în interacțiunea cu procesul fiziopatologic al prediabetului. În trialul clinic SCALE, liraglutidum a demonstrat scădere semnificativă în greutate când a fost administrat injectabil la pacienți cu obezitate si prediabet, timp de 3 ani, în doza de 3.0mg/zi. Timpul până la debutul diabetului pe parcursul a 160 de săptămâni la toți indivizii randomizați a fost de 2,7 ori mai lung cu liraglutidum versus placebo, scăzând riscul de evoluție către DZ2 la cei tratați.[52]

În cadrul studiului STEP-1, pe o perioadă de urmărire de 68 de săptămâni, semaglutidum a demonstrat beneficiu cardiovascular și pe scădere ponderală în administrarea injectabilă săptămânală, în cazul pacienților cu obezitate sau suprapondere și minim o altă patologie asociată greutății.[53] În studiul SELECT, semaglutidum a redus riscul cardiovascular la pacienții cu obezitate și boală cardiovasculară pre-existentă. Populația din acest studiu a avut prediabet în procent de 66%, diagnostic bazat pe HbA1c.[51]

15.3.4.5. Agoniștii duali GLP-1 și GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide)

SURMOUNT-1 este un trial clinic randomizat ce a demonstrat beneficiile semnificative de scădere ponderală și menținere a scăderii pe care tirzepatidum, administrat sub formă injectabilă, săptămânal, în doze de 5, 10 sau 15 mg, pe o perioadă medie de 72 de săptămâni, le are la pacienții cu obezitate sau suprapondere (IMC >27kg/m2) și minim o altă patologie asociată greutății.[54] În analiza posthoc a studiului SURMOUNT-1, reducerile medii ale scorului de risc absolut prezis pentru DZ2 în săptămâna 72, au fost semnificativ mai mari în grupurile tratate cu tirzepatidă (5 mg, 12,4%; 10 mg, 14,4%; 15 mg, 14,7%) față de placebo (0,7%). Participanții cu prediabet (interval: 16,0%-20,3%) au prezentat reduceri medii ale scorului de risc mai mari față de valoarea inițială, comparativ cu cei fără prediabet (interval: 10,1%-11,3%).[55]

15.3.5. Chirurgia metabolică

În cazul pacienților la care schimbarea stilului de viață și medicația aprobată pentru obezitate nu au adus beneficii semnificative pe scăderea ponderală (>7% din greutatea inițială), obezitatea poate fi abordată cu ajutorul chirurgiei bariatrice. Ghidul Societății Americane de Diabet recomandă apelarea la chirurgia metabolică în cazul pacienților cu obezitate și DZ2.[24]

Meta-analize anterioare au demonstrat un efect mai bun al chirurgiei metabolice, comparativ cu terapia standard în ceea ce privește remisia DZ2.[56,57] Predictorii pentru remisia DZ2 la pacienții cu un IMC < 35 kg/m2 după chirurgia bariatrică sunt: vârstă mai tânără, o durată scurtă a diabetului zaharat, grad mai mare de obezitate, un control mai bun al glicemiei și o funcție mai bună a celulelor β.[58] Pentru pacienții cu obezitate indiferent de grad, predictorii sunt modelul ABCD (**A**ge - Vârsta, **B**MI - IMC, **C** - peptide - peptidul C, and diabetes **d**uration - durata diabetului) și DiaRem (vârsta, HbA1c, medicația antidiabetică, alta decât metformin și insulina).[59] Mecanismele care stau la baza acestor rezultate sunt multiple. Pe lângă reducerea greutății, modificările profilurilor hormonale intestinale după chirurgia bariatrică, cum ar fi creșterea secreției de GLP-1, joacă un rol crucial în creșterea sensibilității la insulină și a controlului glicemic.

Un studiu observațional a inclus pacienți cu prediabet și obezitate severă care au suferit intervenții chirurgicale metabolice/bariatrice. Cei operați au avut o probabilitate de 20 de ori mai mică de a dezvolta DZ2, în decurs de 15 ani, față de pacienții cu această afecțiune care nu au suferit intervenții chirurgicale. Doar 1,8% dintre pacienți au prezentat un diagnostic de DZ2 în 5 ani după intervenția chirurgicală metabolică (bypass gastric Roux-en-Y sau gastrectomie) versus 31,1% la cei neoperați, procentul crescând la 3,3% în 10 ani (versus 51,5%) și la 6,7% după 15 ani (versus 68,7%). Efectul protector împotriva apariției diabetului a fost mai mare în rândul pacienților cu bypass gastric.[60]

Bibliografie: (pentru întreaga secțiune 15)

1. Fajans SS. I. Identification of chemical diabetes. The definition of chemical diabetes. *Metabolism*. 1973;22(2):211-217. doi:10.1016/0026-0495(73)90163-7

2. Echouffo-Tcheugui JB, Selvin E. Prediabetes and What It Means: The Epidemiological Evidence. *Annu Rev Public Health*. 2021;42:59-77. doi:10.1146/annurev-publhealth-090419-102644

3. Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf MI, Takwoingi Y. Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):CD012661. Published 2018 Oct 29. doi:10.1002/14651858.CD012661.pub2

4. Ghidul Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice. https://societate-diabet.ro/publicatii/ghid-de-management-al-diabetului-zaharat-editia-2021/ Accesat la 05.04.2024

5. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S20-S42. doi:10.2337/dc24-S002

6. International Diabetes Federation. Recommendations For Managing Type 2 Diabetes In Primary Care, 2017. www.idf.org/managing-type2-diabetes

7. Mota M, Popa SG, Mota E, et al. Prevalence of diabetes mellitus and prediabetes in the adult Romanian population: PREDATORR study. *J Diabetes*. 2016;8(3):336-344. doi:10.1111/1753-0407.12297

8. Rooney MR, Fang M, Ogurtsova K, et al. Global Prevalence of Prediabetes. *Diabetes Care*. 2023;46(7):1388-1394. doi:10.2337/dc22-2376

9. Eades CE, France EF, Evans JMM. Prevalence of impaired glucose regulation in Europe: a meta-analysis. *European Journal of Public Health*, 2016 26(4): 699-706. https://doi.org/10.1093/eurpub/ckw085

10. Stoica RA, Pantea-Stoian Anca. Obezitatea și prediabetul – dincolo de imaginea convențională. In: Focus pe obezitate. Roman G, Bala C, editors. Viata medicala, 2023. p 48- 51

11. Ferrannini E, Gastaldelli A, Iozzo P. Pathophysiology of prediabetes. *Med Clin North Am*. 2011;95(2):327-viii. doi:10.1016/j.mcna.2010.11.005

12. Xin Y, Wang Y, Chi J, et al. Elevated free fatty acid level is associated with insulin-resistant state in nondiabetic Chinese people. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:139-147. Published 2019 Jan 17. doi:10.2147/DMSO.S186505

13. Dlamini M, Khathi A. Prediabetes-Associated Changes in Skeletal Muscle Function and Their Possible Links with Diabetes: A Literature Review. Int J Mol Sci. 2023 Dec 29;25(1):469. doi: 10.3390/ijms25010469. PMID: 38203642; PMCID: PMC10778616.

14. Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed Pharmacother*. 2021;137:111315. doi:10.1016/j.biopha.2021.111315

15. Ferrannini E, Muscelli E, Natali A, et al. Association of fasting glucagon and proinsulin concentrations with insulin resistance. *Diabetologia*. 2007;50(11):2342-2347. doi:10.1007/s00125-007-0806-x

16. Walker M, Mari A, Jayapaul MK, Bennett SM, Ferrannini E. Impaired beta cell glucose sensitivity and whole-body insulin sensitivity as predictors of hyperglycaemia in non-diabetic subjects [published correction appears in Diabetologia. 2006 Jun;49(6):1456]. *Diabetologia*. 2005;48(12):2470-2476. doi:10.1007/s00125-005-0004-7

17. Wagner R, Heni M, Tabák AG *et al.* Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nat Med* **27**, 49–57 (2021). https://doi.org/10.1038/s41591-020-1116-9

18. Estrich C. , Araujo M. , & Lipman R.. Prediabetes and diabetes screening in dental care settings: nhanes 2013 to 2016. JDR Clinical &Amp; Translational Research 2018;4(1):76-85. https://doi.org/10.1177/2380084418798818
19. Cai X, Zhang Y, Li M, et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m2297. Published 2020 Jul 15. doi:10.1136/bmj.m2297
20. Kirthi V, Nderitu P, Alam U, et al. The prevalence of retinopathy in prediabetes: A systematic review. *Surv Ophthalmol*. 2022;67(5):1332-1345. doi:10.1016/j.survophthal.2022.04.002
21. Callaghan BC, Xia R, Reynolds E, et al. Association Between Metabolic Syndrome Components and Polyneuropathy in an Obese Population. *JAMA Neurol*. 2016;73(12):1468-1476. doi:10.1001/jamaneurol.2016.3745
22. Ziegler D, Herder C, Papanas N. Neuropathy in prediabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023;39(8):e3693. doi:10.1002/dmrr.3693
23. Echouffo-Tcheugui JB, Narayan KM, Weisman D, Golden SH, Jaar BG. Association between prediabetes and risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2016;33(12):1615-1624. doi:10.1111/dme.13113
24. Beulens J, Rutters F, Rydén L, et al. Risk and management of pre-diabetes. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(2_suppl):47-54. doi:10.1177/2047487319880041
25. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 3. Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities: *Standards of Care in Diabetes—2024*. *Diabetes Care* 1 January 2024; 47 (Supplement_1): S43–S51.
26. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393–403
27. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. Lancet 2006;368:1673–1679
28. Li G, Zhang P, Wang J, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:474–480
29. The Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Evidence-based European recommendations for the dietary management of diabetes. Diabetologia 66, 965–985 (2023).
30. LeBlanc ES, Patnode CD, Webber EM, Redmond N, Rushkin M, O'Connor EA. Behavioral and Pharmacotherapy Weight Loss Interventions to Prevent Obesity-Related Morbidity and Mortality in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320(11):1172-1191.
31. Bloomfield HE, Koeller E, Greer N, MacDonald R, Kane R, Wilt TJ. Effects on health outcomes of a Mediterranean diet with no restriction on fat intake: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2016;165:491–500
32. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al.; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. N Engl J Med 2018;378:e34
33. Stentz FB, Brewer A, Wan J, et al. Remission of pre-diabetes to normal glucose tolerance in obese adults with high protein versus high carbohydrate diet: randomized control trial. BMJ Open Diabetes Res Care 2016;4:e000258

34. Campbell, Amy P. “DASH Eating Plan: An Eating Pattern for Diabetes Management.” Diabetes spectrum : a publication of the American Diabetes Association vol. 30,2 (2017): 76-81.
35. Chiu THT, Pan WH, Lin MN, Lin CL. Vegetarian diet, change in dietary patterns, and diabetes risk: a prospective study. Nutr. Diabetes 2018;8:12
36. Lee Y, Park K. Adherence to a vegetarian diet and diabetes risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Nutrients 2017;9:603
37. Qian F, Liu G, Hu FB, Bhupathiraju SN, Sun Q. Association between plant-based dietary patterns and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med 2019; 179:1335–1344
38. Gardner, Christopher D et al. “Effect of a ketogenic diet versus Mediterranean diet on glycated hemoglobin in individuals with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: The interventional Keto-Med randomized crossover trial.” The American journal of clinical nutrition vol. 116,3 (2022): 640-652.
39. Summers, Charlotte et al. “Evaluation of the Low Carb Program Digital Intervention for the Self-Management of Type 2 Diabetes and Prediabetes in an NHS England General Practice: Single-Arm Prospective Study.” JMIR diabetes vol. 6,3 e25751. 9 Sep. 2021
40. Hjorth, Mads F et al. “Personalized nutrition: pretreatment glucose metabolism determines individual long-term weight loss responsiveness in individuals with obesity on low-carbohydrate versus low-fat diet.” International journal of obesity (2005) vol. 43,10 (2019): 2037-2044.
41. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. Diabetes Care 2019;42:731–754
42. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. Diabetes Care 2006;29:2102–2107
43. Thorp AA, Kingwell BA, Sethi P, Hammond L, Owen N, Dunstan DW. Alternating bouts of sitting and standing attenuate postprandial glucose responses. Med Sci Sports Exerc 2014;46:2053–2061
44. Bennasar-Veny, Miquel et al. “Effect of physical activity and different exercise modalities on glycemic control in people with prediabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.” Frontiers in endocrinology vol. 14 1233312. 28 Sep. 2023
45. Dai X, Zhai L, Chen Q, et al. Two-year-supervised resistance training prevented diabetes incidence in people with prediabetes: a randomised control trial. Diabetes Metab Res Rev 2019;35:e3143
46. Jadhav, Radhika Aditya et al. “Effect of physical activity promotion on adiponectin, leptin and other inflammatory markers in prediabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.” Acta diabetologica vol. 58,4 (2021): 419-429.
47. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of metformin on diabetes prevention: identification of subgroups that benefited most in the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Diabetes Care 2019;42:601–608
48. Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, et al.; NAVIGATOR Study Group. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med 2010;362:1463–1476
49. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al.; DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. Lancet 2006;368:1096–1105
50. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al.; ACT NOW Study. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2011;364:1104–1115

51. Lingvay I, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide for cardiovascular event reduction in people with overweight or obesity: SELECT study baseline characteristics. *Obesity (Silver Spring)*. 2023;31(1):111-122. doi:10.1002/oby.23621
52. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al.; SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet 2017;389:1399–1409
53. Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, et al.; NAVIGATOR Study Group. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med 2010;362:1463–1476
54. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al.; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. N Engl J Med 2022;387:205–216
55. Hankosky E. , Wang H. , Neff L. , Kan H. , Wang F. , Ahmad N. et al.. Tirzepatide reduces the predicted risk of developing type 2 diabetes in people with obesity or overweight: post hoc analysis of the surmount-1 trial. Diabetes, Obesity and Metabolism 2023;25(12):3748-3756. https://doi.org/10.1111/dom.15269
56. Mirghani H, Altedlawi Albalawi I. Metabolic surgery versus usual care effects on diabetes remission: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15(1):31. Published 2023 Feb 24. doi:10.1186/s13098-023-01001-4
57. De Luca M, Zese M, Bandini G, et al. Metabolic bariatric surgery as a therapeutic option for patients with type 2 diabetes: A meta-analysis and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(8):2362-2373. doi:10.1111/dom.15117
58. Yi X, Zhu L, Zhu S. Predictors of T2DM Remission after Bariatric Surgery in Patients with a BMI < 35 kg/m^2: a Meta-Analysis. *Obes Surg*. 2023;33(8):2342-2355. doi:10.1007/s11695-023-06671-7
59. Singh P, Adderley NJ, Hazlehurst J, et al. Prognostic Models for Predicting Remission of Diabetes Following Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2021;44(11):2626-2641. doi:10.2337/dc21-0166
60. Danville JNL, Dallas MF, Danville CW, Danville LP, Danville MM, Scranton RH, et al. A420 The Long Term (15 year) Impact of Bariatric Surgery on Conversion from Pre-Diabetes to Type II Diabetes Mellitus. *American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) 2024 Annual Scientific Meeting*.2024; 20(6):S1. https://www.soard.org/article/S1550-7289(24)00192-8/abstract

Secțiunea 16. Obiective în Managementul Diabetului

Capitolul 16.1. Obiective în managementul diabetului

Adina Mitrea, Luiza Andreea Beldie, Ionela Mihaela Vladu

Managementul diabetului zaharat este complex, iar scopul este acela de a reduce morbiditatea și mortalitatea asociate acestei patologii. Gestionarea stilului de viață și îngrijirea sănătății comportamentale sunt pietre de temelie ale gestionării diabetului.[1] Persoanele cu diabet ar trebui să beneficieze de educație terapeutică și sprijin pentru autogestionarea diabetului, terapie nutrițională medicală și evaluarea problemelor de sănătate comportamentală, după caz.[1] De asemenea, acești pacienți ar trebui să beneficieze de servicii de îngrijire preventivă (de exemplu, imunizări și screening pentru cancer adecvat vârstei și sexului); consiliere pentru renunțarea la fumat; și trimiteri către alte specialități conexe (Oftalmologie, Stomatologie, Chirurgie/Podiatrie, etc.) pentru screeningul adecvat al posibilelor complicații, după cum este necesar.[1] În plus, este necesar controlul complet al factorilor de risc cardiovascular, la fel ca și detectarea și tratamentul corect al complicațiilor asociate cu această boală, atât complicațiile microvasculare și macrovasculare clasice, cât și alte complicații importante, cum ar fi steatoza hepatică asociată disfuncției metabolice ("metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease" – MASLD), insuficiența cardiacă și sindromul de apnee în somn.

Astfel, managementul diabetului zaharat trebuie individualizat în funcție de:[1]

- vârsta subiectului;
- abilitățile cognitive;
- programul și condițiile școlare/de muncă;
- convingerile și prioritățile legate de sănătate;
- sistemele de sprijin;
- modelele alimentare;
- activitatea fizică;
- situația socială;
- preocupările financiare;
- factorii culturali;
- alfabetizarea și abilitățile de calcul (alfabetizare matematică);
- istoricul diabetului (durata, complicațiile și utilizarea actuală a medicamentelor);
- comorbiditățile și/sau dizabilitățile pacientului;
- preferințele pentru îngrijire;
- accesul la servicii de asistență medicală;
- speranța de viață.

Persoanele care trăiesc cu diabet ar trebui să fie implicate în conversații despre aceste aspecte ale vieții lor și ale gestionării diabetului, cu reevaluări de rutină, după cum este necesar, având în vedere circumstanțele lor în schimbare de-a lungul vieții. Ar trebui utilizate diverse strategii și tehnici pentru a sprijini eforturile de autogestionare, inclusiv furnizarea de educație privind abilitățile de rezolvare a problemelor și de adaptare pentru toate aspectele gestionării diabetului.[1]

Tabelul 16.1. sumarizează etapele ce trebuie urmate pentru un management individualizat al diabetului zaharat, cu abordare centrată pe pacient, având ca scop final evitarea apariției și/sau progresiei complicațiilor cronice și, astfel, ameliorarea calității vieții în cazul acestor pacienți.[1,2]

Tabel 16.1.1. Etapele managementului centrat pe pacient în diabetul zaharat (adaptat după [1,2])

Etapă	Particularități
Evaluarea caracteristicilor pacientului	• Prioritățile individuale; • Stilul de viață actual și comportamentele legate de sănătate; • Comorbidități (insuficiență cardiacă, boală cardiovasculară aterosclerotică, afectare renală, etc.); • Caracteristici clinice (vârstă, HbA1c, greutate); • Motivație, depresie, cogniție; • Determinanți sociali ai sănătății.
Evaluarea factorilor specifici ce pot să influențeze alegerea tratamentului	• Ținte personalizate glicemie/greutate; • Profilul efectelor adverse ale diverselor clase terapeutice; • Impactul medicației asupra greutății, hipoglicemiei, efectele cardiovasculare și renale; • Complexitatea tratamentului (frecvență și mod de administrare); • Accesul, costul, accesibilitatea la medicație, stilul de viață; • Alegerea claselor terapeutice astfel încât să se optimizeze administrarea medicației și să se reducă riscul de întrerupere a tratamentului.
Parteneriat decizional între pacient și echipa medicală pentru crearea unui plan de management al bolii	• Acces permanent la educație și suport pentru autogestionarea diabetului ("diabetes self-management education and support" DSMES); • Implicarea persoanei cu diabet și a membrilor familiei; • Explorarea preferințelor personale ale pacientului; • Limbaj adecvat, motivațional, centrat pe pacient cu scopul de a realiza autonomia și implicarea activă a pacientului în managementul diabetului; • Stabilirea obiectivelor.
Acordul ambelor părți (pacient și echipa medicală) asupra planului de management	• Obiective SMART: - **S**pecifice; - **M**ăsurabile; - posibil de **A**tins; - **R**ealiste; - cu **T**ermen-limită.
Implementarea planului de management	• Inițial, vizite mai frecvente (DSMES); • Urmărire regulată.
Asistență continuă și monitorizare activă	• Evaluarea stării emoționale; • Evaluarea stilului de viață; • Discutarea tolerabilității schemei terapeutice; • Feedback permanent: glicemie (prin utilizare sistemelor de monitorizare continuă a glucozei (CGM) sau utilizând glucometrul, HbA1c, greutate, exercițiu fizic, valori ale tensiunii arteriale, profil lipidic.
Reevaluare periodică a planului de management	• Reevaluare periodică; • Decizii luate împreună cu pacientul privind modificările terapeutice; • Evitarea inerției terapeutice; • Repetarea periodică a procesului decizional (minim o dată sau de două ori pe an).

Managementul continuu ar trebui să fie ghidat de evaluarea stării generale de sănătate și a capacității funcționale, a complicațiilor diabetului, a riscului cardiovascular, a riscului de hipoglicemie, precum și de luarea deciziilor în comun pentru stabilirea obiectivelor terapeutice.[1] Evaluarea medicală include evaluarea inițială și pe cea de monitorizare, care integrează aprecierea complicațiilor, evaluarea psihosocială, managementul comorbidităților, starea generală de sănătate, statusul funcțional și cognitiv, precum și implicarea persoanei cu diabet pe tot parcursul procesului.[1] Evaluarea riscului de complicații

acute și cronice ale diabetului, împreună cu planificarea tratamentului, reprezintă componente esențiale ale vizitelor inițiale și de monitorizare. Tabelul 16.1.2 sintetizează elementele esențiale ale procesului de evaluare, elaborare a planului de management și abordare interdisciplinară conform recomandărilor ghidului American Diabetes Association 2025.[1]

Tabel 16.1.2 Elemente esențiale ale procesului de evaluare, elaborare a planului de management și abordare interdisciplinară a pacientului cu diabet zaharat (adaptat după [1])

Categorie de evaluare și intervenție	**Detalii specifice**
Evaluarea riscului de complicații	• Istoric de boală cardiovasculară aterosclerotică și insuficiență cardiacă; • Factori de risc pentru boală cardiovasculară aterosclerotică și evaluarea riscului cardiovascular la 10 ani; • Stadializarea bolii cronice de rinichi; • Risc de hipoglicemie; • Evaluarea retinopatiei; • Evaluarea neuropatiei; • Evaluarea prezenței MASLD; • Evaluarea pentru sindromul de apnee obstructivă în somn (după caz).
Stabilirea obiectivelor terapeutice	• Stabilirea obiectivelor pentru HbA1c, glicemie și timpul în intervalul țintă; • Stabilirea obiectivului pentru profilul lipidic; • În prezența hipertensiunii arteriale, stabilirea obiectivului pentru tensiunea arterială; • Obiective privind controlul greutății și activitatea fizică; • Obiective privind autogestionarea diabetului.
Planuri de tratament terapeutic	• Managementul stilului de viață; • Terapie farmacologică pentru controlul glicemic; • Terapie farmacologică pentru reducerea riscului cardiovascular și renal; • Managementul greutății prin farmacoterapie sau chirurgie metabolică (după caz); • Utilizarea dispozitivelor pentru monitorizarea glicemiei și administrarea insulinei.
Abordare interdisciplinară	• Oftalmologie: examen fund de ochi anual sau la recomandarea medicului oftalmolog; • Consiliere privind planificarea familială pentru persoanele aflate la vârstă fertilă; • Stomatolog: examen dentar și parodontal complet; • Neurologie/Psihiatrie: evaluare status cognitiv (după caz); • Medicină fizică și de reabilitare/Ortopedie: pentru evaluarea dizabilităților fizice (după caz), etc.

Controlul glicemic precoce s-a dovedit a reduce complicațiile asociate, mortalitatea și costurile asociate bolii, precum și a îmbunătăți calității vieții pacienților cu diabet zaharat.[3] Controlul glicemic individualizat este esențial, evitând hipoglicemia, prin educație terapeutică adecvată, modificări ale stilului de viață și tratament farmacologic. Controlul glicemic este evaluat prin măsurarea HbA1c, monitorizarea glicemiei cu ajutorul glucometrului, precum și prin monitorizarea continuă a glicemiei (CGM), utilizând indicatori precum timpul în intervalul țintă ("time in range" - TIR) sau media glicemiei determinate prin CGM.

Studiile clinice privind intervențiile care reduc valorile HbA1c au demonstrat beneficiile unui control glicemic îmbunătățit.[4-8] Monitorizarea glicemiei este esențială în autogestionarea diabetului, oferind informații nuanțate privind răspunsurile glicemice la mese, activitate fizică și modificări ale tratamentului, și imperios necesară la persoanele care urmează tratament cu insulină. CGM joacă un rol

din ce în ce mai important în optimizarea eficacității și siguranței tratamentului la numeroase persoane cu diabet zaharat tip 1, diabet zaharat tip 2 sau alte forme de diabet (de exemplu, diabet asociat cu fibroza chistică).[9-13] Persoanele care urmează diverse regimuri insulinice pot beneficia de CGM prin îmbunătățirea controlului glicemic, reducerea hipoglicemiilor și creșterea încrederii în propria capacitate de autogestionare.[9]

HbA1c, un parametru care reflectă media valorilor glicemice din ultimele 2-3 luni (Tabelul 16.1.3), reprezintă principalul instrument de evaluare a statusului glicemic atât în practica clinică, cât și în studiile clinice, având o corelație semnificativă cu riscul de dezvoltare a complicațiilor cronice ale diabetului zaharat.[14,15] Ținând cont de aceste considerente, ghidurile internaționale de management al diabetului zaharat recomandă determinarea HbA1c de rutină la toate persoanele cu diabet, atât la evaluarea inițială, cât și în cadrul îngrijirii continue.[9] Dozarea HbA1c la aproximativ fiecare 3 luni permite evaluarea atingerii și menținerii obiectivelor glicemice individualizate. Adulții cu diabet zaharat tip 1 sau tip 2 care au obținut și mențin valori ale glicemiei și HbA1c în intervalul țintă pot necesita dozarea HbA1c sau alte evaluări ale glicemiei doar de două ori pe an.[9] Persoanele cu variații mai mari ale glicemiei, cu scheme terapeutice intensive sau care nu își ating obiectivele de tratament pot necesita testări mai frecvente, de regulă la fiecare 3 luni, cu evaluări suplimentare atunci când este indicat. [9]

Tabel 16.1.3 Echivalența dintre valorile HbA1c și glicemia medie estimată (adaptat după [9])

HbA1c (%)	Glicemia medie estimată (mg/dL)
5	97 (76–120)
6	126 (100–152)
7	154 (123–185)
8	183 (147–217)
9	212 (170–249)
10	240 (193–282)
11	269 (217–314)
12	298 (240–347)

În interpretarea valorii HbA1c este necesar să se țină cont și de anumiți factori care influențează hemoglobina sau eritrocitele, afectând astfel acuratețea determinării acestui parametru. De exemplu, afecțiunile care modifică turnoverul eritrocitar (anemia hemolitică și alte forme de anemie; deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază; transfuziile sanguine recente; utilizarea de medicamente care stimulează eritropoieza; boala cronică de rinichi în stadii avansate; sarcina) pot interfera cu acuratețea măsurării HbA1c.[16] De asemenea, HbA1c nu poate fi măsurată la persoanele cu siclemie (HbSS) sau alte variante homozigote de hemoglobină (HbEE), deoarece aceștia nu prezintă hemoglobină A.[17] În cazul pacienților la care HbA1c nu oferă o estimare precisă a controlului glicemic, se recomandă utilizarea unor metode alternative, precum automonitorizarea glicemiei, CGM și testarea proteinelor serice glicate, respectiv fructozamina și albumina glicată, markeri asociați cu apariția complicațiilor cronice la pacienții cu diabet zaharat în cadrul studiilor epidemiologice de cohortă.[18-21] Fructozamina reflectă totalul proteinelor serice glicate (în principal albumina). Albumina glicată evidențiază proporția de albumină totală care este glicată. Datorită ratei de înnoire a proteinelor serice, fructozamina și albumina glicată oferă informații despre controlul glicemic pe o perioadă mai scurtă de timp, aproximativ 2–4 săptămâni, comparativ cu HbA1c.[9]

Utilitatea HbA1c în practica medicală asociază și alte limitări, precum variațiile individuale ale glicemiei, ceea ce subliniază necesitatea monitorizării prin metode complementare și a investigării diferențelor dintre rezultate, indiferent de rasă sau etnie.[9] În cazul multor persoane cu diabet, monitorizarea glicemiei, utilizând glucometrul sau CGM în completarea determinării regulate a HbA1c este esențială pentru atingerea țintelor terapeutice individualizate. Utilizarea CGM este deosebit de utilă la persoanele cu diabet care prezintă risc de hipoglicemie, acest tip de tehnologie fiind recomandat mai

ales persoanelor cu diabet zaharat tip 1, dar beneficiile observate au făcut să crească foarte mult utilizarea CGM și în diabetul zaharat tip 2 precum și în alte forme de diabet, în special la persoanele tratate cu insulină.[22]

În ceea ce privește monitorizarea controlului glicemic la persoanele care utilizează CGM parametrul cel mai important este TIR. O evaluare CGM de minim 10–14 zile, cu purtarea dispozitivului pentru cel puțin 70% din timp, împreună cu alți parametri CGM, poate fi utilizată pentru aprecierea controlului glicemic și este relevantă în managementul clinic al pacienților cu diabet zaharat.[23-25] TIR și, în special, media glicemiei măsurate prin CGM sunt corelate cu valoarea HbA1c.[24,26-29] Parametrii precum timpul sub intervalul țintă (<70 mg/dL și <54 mg/dL) și timpul peste intervalul țintă (>180 mg/dL) sunt utili în ajustarea dozelor de insulină și reevaluarea planului terapeutic. Rapoartele generate de sistemele CGM permit medicului și persoanei cu diabet deopotrivă să vizualizeze TIR și valoarea medie estimată a glucozei, precum și să evalueze hipoglicemia, hiperglicemia și variabilitatea glicemică. [30]

În concluzie, atingerea și menținerea unui control glicemic individualizat, printr-o abordare centrată pe pacient, monitorizare activă și colaborare interdisciplinară, rămâne esențială în prevenirea complicațiilor cronice și în optimizarea calității vieții persoanelor care trăiesc cu diabet zaharat.

Bibliografie:

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S59-S85. doi: 10.2337/dc25-S004
2. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2022 Nov 1;45(11):2753-2786. doi: 10.2337/dci22-0034
3. Reyes-García R, Moreno-Pérez Ó, Tejera-Pérez C, et al.; en representación del Grupo de trabajo de Diabetes-SEEN. Document on a comprehensive approach to type 2 diabetes mellitus. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed). 2019 Aug-Sep;66(7):443-458. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2018.10.010.
4. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. The DCCT Research Group. Diabetes Care. 1987 Jan-Feb;10(1):1-19. doi: 10.2337/diacare.10.1.1.
5. LeRoith D, Smith DO. Monitoring glycemic control: the cornerstone of diabetes care. Clin Ther. 2005 Oct;27(10):1489-99. doi: 10.1016/j.clinthera.2005.10.010.
6. Tian J, Ohkuma T, Cooper M, Harrap S, Mancia G, Poulter N, Wang JG, Zoungas S, Woodward M, Chalmers J. Effects of Intensive Glycemic Control on Clinical Outcomes Among Patients With Type 2 Diabetes With Different Levels of Cardiovascular Risk and Hemoglobin A1c in the ADVANCE Trial. Diabetes Care. 2020 Jun;43(6):1293-1299. doi: 10.2337/dc19-1817.
7. Khunti K, Zaccardi F, Amod A, Aroda VR, Aschner P, Colagiuri S, Mohan V, Chan JCN. Glycaemic control is still central in the hierarchy of priorities in type 2 diabetes management. Diabetologia. 2025 Jan;68(1):17-28. doi: 10.1007/s00125-024-06254-w.
8. Kassie MZ, Alemu C, Wudu H, Marine BT, Gebeyehu AA. Time to achieve optimal glycemic control and its determinants among diabetes mellitus patients receiving treatment: a retrospective study. Sci Rep. 2025 Jun 6;15(1):20031. doi: 10.1038/s41598-025-96097-1.
9. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S128-S145. doi: 10.2337/dc25-S006.

10. Kieu A, King J, Govender RD, Östlundh L. The Benefits of Utilizing Continuous Glucose Monitoring of Diabetes Mellitus in Primary Care: A Systematic Review. J Diabetes Sci Technol. 2023 May;17(3):762-774. doi: 10.1177/19322968211070855.
11. Kinson L, Inman K. Continuous Glucose Monitoring in Individuals With Type 2 Diabetes: A Quality Improvement Program. Clin Diabetes. 2024 Oct 9;43(1):139-147. doi: 10.2337/cd24-0006.
12. Morris-Murray M, Frazzitta M. Using continuous glucose monitoring to measure and improve quality metrics: Updates on the Healthcare Effectiveness Data and Information Set 2024 Glucose Management Indicator measure. J Manag Care Spec Pharm. 2024 Oct;30(10-b Suppl):S30-S39. doi: 10.18553/jmcp.2024.30.10-b.s30.
13. Norman GJ, Fernandes J, Nemlekar P, Andrade SB, Lupton L, Berk A. Initiating continuous glucose monitoring is associated with improvements in glycemic control and reduced health care resource utilization for people with diabetes in a large US-insured population: A real-world evidence study. J Manag Care Spec Pharm. 2025 Jan;31(1):15-24. doi: 10.18553/jmcp.2024.24255.
14. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, Karter AJ. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). Diabetes Care. 2019 Mar;42(3):416-426. doi: 10.2337/dc17-1144.
15. Little RR, Rohlfing CL, Sacks DB; National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) Steering Committee. Status of hemoglobin A1c measurement and goals for improvement: from chaos to order for improving diabetes care. Clin Chem. 2011 Feb;57(2):205-14. doi: 10.1373/clinchem.2010.148841.
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2022 Nov;102(5S):S1-S127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008.
17. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Lernmark Å, Metzger BE, Nathan DM, Kirkman MS. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2023 Oct 1;46(10):e151-e199. doi: 10.2337/dci23-0036.
18. Nathan DM, McGee P, Steffes MW, Lachin JM; DCCT/EDIC Research Group. Relationship of glycated albumin to blood glucose and HbA1c values and to retinopathy, nephropathy, and cardiovascular outcomes in the DCCT/EDIC study. Diabetes. 2014 Jan;63(1):282-90. doi: 10.2337/db13-0782.
19. Parrinello CM, Selvin E. Beyond HbA1c and glucose: the role of nontraditional glycemic markers in diabetes diagnosis, prognosis, and management. Curr Diab Rep. 2014;14(11):548. doi: 10.1007/s11892-014-0548-3.
20. Selvin E, Rawlings AM, Grams M, Klein R, Sharrett AR, Steffes M, Coresh J. Fructosamine and glycated albumin for risk stratification and prediction of incident diabetes and microvascular complications: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 Apr;2(4):279-288. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70199-2.
21. Selvin E, Rawlings AM, Lutsey PL, Maruthur N, Pankow JS, Steffes M, Coresh J. Fructosamine and Glycated Albumin and the Risk of Cardiovascular Outcomes and Death. Circulation. 2015 Jul 28;132(4):269-77. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015415.
22. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2021 Nov;44(11):2589-2625. doi: 10.2337/dci21-0043.
23. Fabris C, Heinemann L, Beck R, Cobelli C, Kovatchev B. Estimation of Hemoglobin A1c from Continuous Glucose Monitoring Data in Individuals with Type 1 Diabetes: Is Time In Range All We Need? Diabetes Technol Ther. 2020 Jul;22(7):501-508. doi: 10.1089/dia.2020.0236.

24. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, Kollman C, Carlson AL, Johnson ML, Rodbard D. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. J Diabetes Sci Technol. 2019 Jul;13(4):614-626. doi: 10.1177/1932296818822496.
25. Šoupal J, Petruželková L, Grunberger G, et al. Glycemic Outcomes in Adults With T1D Are Impacted More by Continuous Glucose Monitoring Than by Insulin Delivery Method: 3 Years of Follow-Up From the COMISAIR Study. Diabetes Care. 2020 Jan;43(1):37-43. doi: 10.2337/dc19-0888.
26. Advani A. Positioning time in range in diabetes management. Diabetologia. 2020 Feb;63(2):242-252. doi: 10.1007/s00125-019-05027-0.
27. Avari P, Uduku C, George D, Herrero P, Reddy M, Oliver N. Differences for Percentage Times in Glycemic Range Between Continuous Glucose Monitoring and Capillary Blood Glucose Monitoring in Adults with Type 1 Diabetes: Analysis of the REPLACE-BG Dataset. Diabetes Technol Ther. 2020 Mar;22(3):222-227. doi: 10.1089/dia.2019.0276.
28. Livingstone R, Boyle JG, Petrie JR. How tightly controlled do fluctuations in blood glucose levels need to be to reduce the risk of developing complications in people with Type 1 diabetes? Diabet Med. 2020 Apr;37(4):513-521. doi: 10.1111/dme.13911.
29. Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2019 Feb;21(2):81-85. doi: 10.1089/dia.2018.0310.
30. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care. 2019 Aug;42(8):1593-1603. doi: 10.2337/dci19-0028.

Capitolul 16.2. Ținte terapeutice în managementul diabetului

Adina Mitrea, Ștefania Liana Nicolescu, Teodor Salmen

Îngrijirea persoanelor cu diabet zaharat este într-o continuă evoluție, pe măsură ce apar constant noi cercetări, tehnologii și opțiuni terapeutice care pot îmbunătăți starea de sănătate și calitatea vieții acestor persoane. American Diabetes Association (ADA) este organizația profesională care aduce la zi în fiecare an, începând din 1989, actualizări ale standardelor de îngrijire ce reflectă cele mai recente progrese din domeniu.[1] De asemenea, periodic, aceste recomandări și standarde de îngrijire sunt elaborate în colaborare cu European Association for the Study of Diabetes (EASD), oferind astfel recomandări clare cu aplicabilitate clinică la nivel internațional.[2] Având în vedere complexitatea diabetului zaharat, aceste ghiduri de practică medicală oferă recomandări privind nu doar țintele controlului glicemic, ci și ținte pentru controlul comorbidităților asociate. Mai mult decât atât, toate acestea se vor individualiza în funcție de particularitățile fiecărui pacient cu diabet zaharat.

16.2.1. Ținte glicemice

Pentru toate categoriile de populație, este esențial ca obiectivele glicemice să fie integrate într-o strategie individualizată, centrată pe pacient.[3] Figura 16.2.1 și Tabelul 16.2.1 sintetizează modul în care țintele de hemoglobină glicată (HbA1c) ar trebui individualizate în funcție de starea de sănătate, funcționalitate și alți factori modificatori ai fiecărei persoane, conform recomandărilor ghidului ADA 2025.[4-7]

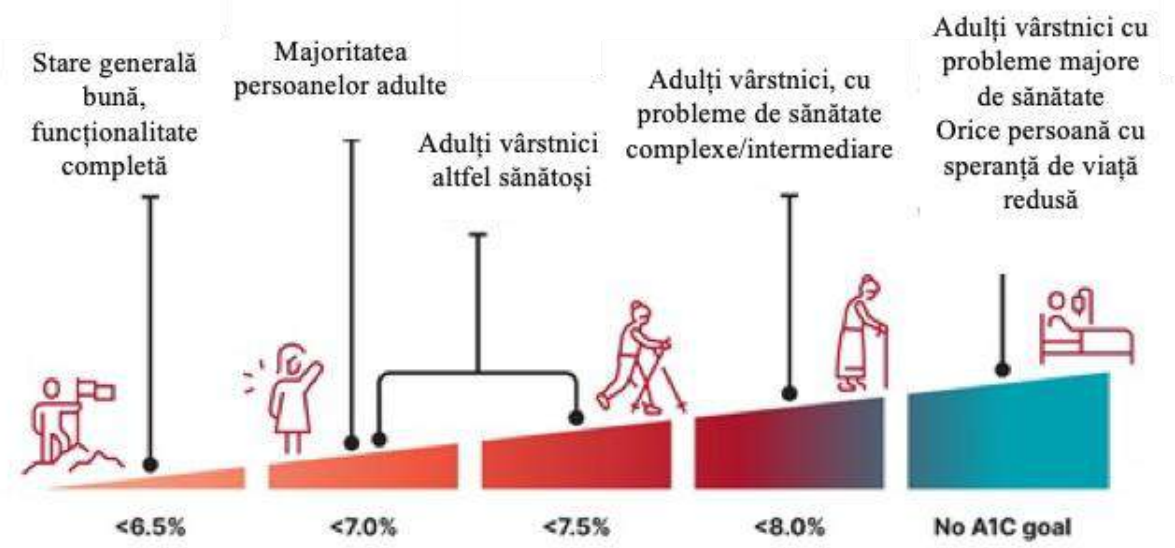


Figura 16.2.1. Individualizarea țintelor de HbA1c (adaptat după [4])

Tabelul 16.2.1. Factorii care influențează individualizarea țintelor de HbA1c (adaptat după [4])

Factori care favorizează un control glicemic stringent	Factori care favorizează un control glicemic mai permisiv
Durată scurtă a diabetului zaharat	Vechime mare a diabetului zaharat
Risc scăzut de hipoglicemie	Risc crescut de hipoglicemie
Tratament cu riscuri minime și povară terapeutică redusă	Tratament cu risc crescut și povară terapeutică importantă
Tratament cu beneficii cardiovasculare, renale și asupra controlului ponderal	Tratament farmacologic fără beneficii non-glicemice
Pacient fără complicații cardiovasculare	Pacient diagnosticat cu patologie cardiovasculară
Fără comorbidități sau comorbidități minore	Comorbidități severe, care limitează viața

Tabelele 16.2.2 și 16.2.3 sumarizează obiectivele glicemice recomandate pentru majoritatea adulților în afara sarcinii, precum și obiective glicemice la categorii speciale de pacienți, respectiv femei însărcinate, copiii și adulți vârstnici.[4-7]

Tabelul 16.2.2. Țintele HbA1c recomandate în practica clinică la pacientul cu diabetul zaharat

Ținte recomandate	Observații
<7,0% (<53 mmol/mol)	• pentru majoritatea persoanelor adulte, în afara sarcinii; • pentru majoritatea copiilor și adolescenților cu diabet zaharat tip 1.
<6,5% (<48 mmol/mol)	• pentru majoritatea copiilor și adolescenților cu diabet zaharat de tip 2, care prezintă un risc scăzut de hipoglicemie; • la copii cu diabet zaharat tip 1 fără hipoglicemii semnificative, creștere ponderală excesivă, afectarea stării de bine sau suprasolicitarea pacientului și a familiei.
<7,5% (<58 mmol/mol)	• copii care nu pot exprima simptomele hipoglicemiei; • copii care prezintă hipoglicemie asimptomatică; • copii fără acces la tehnologii avansate de administrare a insulinei și/sau la monitorizare continuă a glucozei (CGM); • copii care nu pot verifica regulat glicemia; • copii care prezintă factori non-glicemici care determină creșterea valorii HbA1c.
<8% (<64 mmol/mol)	• copii cu istoric de hipoglicemie severă; • copii la care riscurile controlului glicemic stringent depășesc beneficiile acestuia.
<7,0–7,5% (<53–58 mmol/mol)	• adulți vârstnici care sunt altfel sănătoși, cu puține comorbidități cronice stabile și cu un status cognitiv și funcțional normal.
<8.0% (<64 mmol/mol)	• adulți vârstnici cu probleme complexe de sănătate.
<6% (<42 mmol/mol)	• la femeile însărcinate, dacă se poate obține fără hipoglicemii semnificative.

Tabelul 16.2.3 Ținte glicemice recomandate în practica clinică la pacientul cu diabetul zaharat

Parametru glicemic	Ținte recomandate	Observații
Glicemie preprandială sau a jeun	80–130 mg/dL (4,4–7,2 mmol/L)	• pentru majoritatea persoanelor, în afara sarcinii; • adulți vârstnici care sunt altfel sănătoși.
	90–150 mg/dL (5,0–8,3 mmol/L)	• adulți vârstnici cu probleme de sănătate.
	100–180 mg/dL (5,6–10,0 mmol/L)	• adulți vârstnici cu speranță de viață redusă.
	95 mg/dL (<5,3 mmol/L)	• femei însărcinate.
Glicemie postprandială maximă	<180 mg/dL (<10,0 mmol/L)	• pentru majoritatea persoanelor, în afara sarcinii.
Glicemie la 1 h postprandial	<140 mg/dL (<7,8 mmol/L)	• femei însărcinate.
Glicemie la 2 h postprandial	<120 mg/dL (<6,7 mmol/L)	• femei însărcinate.
Glicemie înainte de culcare	80–180 mg/dL (4,4–10,0 mmol/L)	• adulți vârstnici care sunt altfel sănătoși.
	100–180 mg/dL (5,6–10,0 mmol/L)	• adulți vârstnici cu probleme de sănătate.
	110–200 mg/dL (6,1–11,1 mmol/L)	• adulți vârstnici cu speranță de viață redusă.

Utilizarea pe scară din ce in ce mai mare a dispozitivelor medicale în rândul pacienților cu diabet zaharat a condus la observații și recomandări privind controlul glicemic în urma analizei

rapoartelor generate de aceste dispozitive. Astfel, astăzi ghidurile oferă recomandări clare cu privire la parametrii CGM care indică un control glicemic adecvat. În tabelul 16.2.4 sunt redați principalii parametri urmăriți la utilizatori de dispozitive medicale conform recomandărilor ghidurilor [4-8], iar Figura 16.2.2 evidențiază acești parametri la un pacient cu diabet zaharat tip 1.

Tabelul 16.2.4 Ținte terapeutice individualizate CGM utilizate în practica clinică la pacientul cu diabet zaharat

Parametrul urmărit	**Ținte terapeutice**	**Observații**
Timp în țintă "Time in range" (TIR) 70–180 mg/dL (3,9–10,0 mmol/L)	>70%	majoritatea persoanelor cu diabet zaharat, in afara sarcinii
	>50%	adulți vârstnici
Timp în țintă "Time in range" (TIR) 63–140 mg/dL (3,5–7,8 mmol/L)	>70%	femei însărcinate
Timp sub țintă "Time below range" (TBR) 54–69 mg/dL (3,0–3,8 mmol/L)	<4%	majoritatea persoanelor cu diabet zaharat, în afara sarcinii
	<1%	adulți vârstnici
Timp sub țintă "Time below range" (TBR) 54–63 mg/dL (3,0–3,5 mmol/L)	<4%	femei însărcinate
Timp sub țintă "Time below range" (TBR) <54 mg/dL (<3,0 mmol/L)	<1%	toate persoanele cu diabet zaharat
Timp peste țintă "Time above range" (TAR) 181–250 mg/dL (10,1–13,9 mmol/L)	<25%	majoritatea persoanelor cu diabet zaharat, în afara sarcinii
	<50%	adulți vârstnici
Timp peste țintă "Time above range" (TAR) >250 mg/dL (>13,9 mmol/L)	<5%	majoritatea persoanelor cu diabet zaharat, în afara sarcinii
	<10%	adulți vârstnici
Timp peste țintă "Time above range" (TAR) >140mg/dL (>7,8 mmol/L)	<25%	femei însărcinate
Coeficientul de variabilitate al glucozei	≤36%	toate persoanele cu diabet zaharat
Timpul în țintă strânsă "Time in tight range" (TITR) 70-140 mg/dL (3,9-7,8 mmol/L)	>50%	nu există încă o standardizare a acestui parametru, dar valorile >50% s-au asociat cu reducerea riscului de dezvoltare a complicațiilor cronice ale diabetului și reducerea mortalității[9]

Figura 16.2.2 **(A)** Raport "Ambulatory glucose profile" pe 90 de zile – TIR **(B)** setarea TITR pe același interval la un pacient cu diabet zaharat tip 1 fără complicații cronice ale diabetului sau alte comorbidități, cu o durată a bolii de peste 35 de ani.

16.2.2. Ținte non-glicemice (controlul comorbidităților asociate)

Dintre parametrii non-glicemici, cele mai importante elemente pe care ghidurile le recomandă să fie controlate la pacienții cu diabet zaharat, se numără controlul tensiunii arteriale, controlul ponderal, controlul parametrilor lipidici și ai bolii cronice de rinichi.[10-12] Tabelul 16.2.5 oferă o sinteză a recomandărilor din ghidul ADA 2025.

Tabelul 16.2.5 Ținte terapeutice non-glicemice la pacientul cu diabet zaharat

Parametru	**Ținte terapeutice**
Tensiune arterială	<130/80 mmHg
LDL-colesterol	<100 mg/dL, persoane fără factori de risc cardiovascular
	<70 mg/dL, persoane cu factori de risc cardiovascular
	<55 mg/dL, persoane cu boală cardiovasculară aterosclerotică constituită sau afectare de organ țintă
HDL-colesterol	>40 mg/dL (bărbați) >50 mg/dL (femei)
Trigliceride	<150 mg/dL
Raport albumină/creatinină urinară	<30 mg/g
Rata de filtrare glomerulară estimată	≥60 mL/min/1,73 m²
Control ponderal	reducerea greutății inițiale cu cel puțin 5%

Bibliografie:

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S6-S13. doi: 10.2337/dc25-SREV.
2. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2022 Nov 1;45(11):2753-2786. doi: 10.2337/dci22-0034.
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015 Jan;38(1):140-9. doi: 10.2337/dc14-2441.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S128-S145. doi: 10.2337/dc25-S006.
5. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 14. Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S283-S305. doi: 10.2337/dc25-S014.
6. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S266-S282. doi: 10.2337/dc25-S013.
7. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S306-S320. doi: 10.2337/dc25-S015.
8. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care. 2019 Aug;42(8):1593-1603. doi: 10.2337/dci19-0028.

9. Zhang Z, Wang Y, Lu J, Zhou J. Time in tight range: A key metric for optimal glucose control in the era of advanced diabetes technologies and therapeutics. Diabetes Obes Metab. 2025 Feb;27(2):450-456. doi: 10.1111/dom.16033.
10. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S207-S238. doi: 10.2337/dc25-S010.
11. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S239-S251. doi: 10.2337/dc25-S011.
12. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S167-S180. doi: 10.2337/dc25-S008.

Secțiunea 17. Managementul Stilului de Viață

Capitolul 17.1. Dieta

Maria-Magdalena Roșu, Theodora Claudia Gheonea, Ionela Mihaela Vladu

17.1.1. Principii generale

Terapia nutrițională medicală (TNM) reprezintă un element decisiv în managementul diabetului zaharat (DZ), fiind un proces continuu și dinamic, cu impact direct asupra controlului glicemic, prevenției complicațiilor și asigurării calității vieții persoanelor diagnosticate cu această afecțiune. [1,2]

Obiectivele TNM la persoanele cu DZ sunt:

- De a obține și menține un echilibru între aportul alimentar și nevoile metabolice individuale, ținând cont de factori precum gradul de activitate fizică, tratamentul farmacologic, dar și prezența comorbidităților și complicațiilor asociate;[3,4]
- De a reduce riscul complicațiilor microvasculare și macrovasculare, prin obținerea țintelor glicemice propuse, dar și prin managementul greutății, dislipidemiei sau hipertensiunii arteriale (HTA);
- De a asigura un management eficient al complicațiilor, atunci când sunt prezente;
- De a menține un echilibru nutrițional în etapele esențiale ale dezvoltării (copii, adolescenți, sarcină, vârstnici), dar și în prezența afecțiunilor acute.

Abordarea actuală la nivel internațional este de a pune accent pe personalizare, educație nutrițională și susținerea alegerilor alimentare sănătoase pe termen lung. Practic, nicio dietă nu este „universal valabilă", în cazul persoanelor cu DZ, alimentația trebuie să fie echilibrată, variată și adaptată cultural, având totuși în vedere proporțiile optime de macronutrienți, dar și calitatea alimentelor consumate.

Datele din studii clinice arată faptul că o TNM aplicată corect, cu ajutorul unui dietetician poate îmbunătăți valoarea hemoglobinei A1c (HbA1C) cu 1,0 – 1,9% în cazul persoanelor cu DZ tip 1 și cu 0,3 – 2,0% la cele cu DZ tip 2. [2,3]

17.1.2. Aportul caloric și distribuția macronutrienților

17.1.2.1. Aportul caloric

Primul parametru pe care îl stabilim atunci când elaborăm un plan nutrițional este estimarea aportului energetic total zilnic. Acesta se stabilește individual, în funcție de mai mulți factori, atât clinici, cât și metabolici, precum:

- Greutatea corporală:
  - Normopondere – aport caloric de menținere;
  - Suprapondere/obezitate: aport hipocaloric, de obicei un deficit de 500-750 kcal/zi, pentru a obține scădere ponderală treptată (5-10% din greutatea corporală într-un interval de 6-12 luni);
  - Subpondere/risc de malnutriție: aport caloric crescut, pentru a obține creștere ponderală și recuperarea masei musculare;
- Gradul de activitate fizică:
  - Sedentar: 25-30 kcal/kgc/zi;
  - Activitate fizică ușoară-moderată: 30-35 kcal/kg corp/zi;
  - Activitate intensă sau muncă fizică solicitantă: 35-40 kcal/kg corp/zi;
- Vârsta și sexul: metabolismul bazal scade odată cu vârsta, iar bărbații au în general un necesar caloric mai mare, datorită masei musculare bine dezvoltate;

- Tipul de diabet și tratament: în DZ tip 1, aportul caloric este ajustat în funcție de nevoile energetice și raportat la dozele de insulină, iar în DZ tip 2, scopul este adesea controlul greutății corporale, astfel, de cele mai multe ori, se optează pentru diete hipocalorice;
- Complicații și comorbidități: boala cronică de rinichi, insuficiența cardiacă, boala hepatică, neoplaziile sunt patologii care necesită ajustări ale aportului caloric;
- Obiective individuale (glicemie, HbA1c, profil lipidic, valori tensionale);

Literatura de specialitate indică faptul că nu există o combinație optimă de macronutrienți, condiția fiind ca asocierea dintre carbohidrați, proteine și lipide trebuie să țină cont de țintele terapeutice individuale, dar și de preferințele persoanei cu diabet.[2,3]

17.1.2.2. Carbohidrații

În ceea ce privește echilibrul glicemic, acesta este influențat în mod direct atât de tipul, dar și de cantitatea de carbohidrați consumată. La momentul actual, nu există un consens clar legat de cantitatea ideală de carbohidrați din dietă,[2,3] dar ghidurile recente (OMS și EASD) susțin ideea că tipul de carbohidrați contează mai mult decât cantitatea.[5] Cuvântul de bază în ceea ce privește dieta persoanelor cu DZ este moderația, deoarece dietele cu un conținut foarte mare (peste 70% din totalul energetic) sau foarte scăzut (sub 40%) de carbohidrați sunt asociate cu rată crescută de mortalitate prematură.[3,6] Se preferă carbohidrații minim procesați, care au densitate nutrițională mare și un conținut crescut de fibre, precum cei din legumele fără amidon, fructe, cereale integrale, leguminoase sau lactate fără adaos de zaharuri. De asemenea, se recomandă evitarea băuturilor îndulcite cu zahăr, inclusiv a sucurilor de fructe, și înlocuirea acestora cu apă sau băuturi fără calorii.[3]

Amidonul este cel mai frecvent tip de carbohidrat din alimentație și este prezent în cereale, leguminoase, cartofi și banane.[3,7] Este format din punct de vedere biochimic, din două polizaharide: amiloza, care este reprezentată de un lanț liniar de glucoză și amilopectina, sub formă de lanț ramificat. Această structură influențează rapiditatea digestiei, dar și curba glicemică postprandială. În starea sa naturală, amidonul este slab digerabil, dar prin gătire (fierbere, coacere) apare procesul de gelatinizare, care îl face mai accesibil pentru enzimele digestive și astfel crește rapid nivelul glicemiei.[3,8,9] De aceea, alimentele bogate în amidon gătit, mai ales cerealele rafinate și cartofii prăjiți, sunt asociate cu un indice glicemic (IG) crescut, care poate afecta în sens negativ controlul glicemic. O parte a amidonului ajunge nedegradat în colon, se numește amidonul rezistent, prezent în leguminoase, banane verzi, amidon retrograd, format prin răcirea alimentelor gătite (de exemplu cartofi sau orez fiert și răcit), alimente bogate în amiloză (de exemplu amidon de porumb cu conținut ridicat de amiloză). Amidonul rezistent acționează precum fibrele solubile, este fermentat de microbiota de la nivelul colonului în SCFA, îndeosebi butirat, care susține sănătatea mucoasei intestinale, reduce inflamația și crește sensibilitatea la insulină. În practică recomandăm, în dieta persoanelor cu diabet, înlocuirea amidonului rafinat (ex: pâinea albă, orez alb, cereale procesate) cu surse de amidon rezistent sau amidon cu IG scăzut din: leguminoase (linte, năut, fasole), cereale integrale (orz, ovăz integral), cartofi fierți și răciți, orez brun sau integral, paste din făină integrală fierte al dente. Un alt aspect important este și modul de gătire, deoarece prăjirea amidonului (ex. cartofii prăjiți) favorizează formarea produșilor de glicare avansată (AGEs) și creșterea indicelui glicemic, pe când fierberea urmată de răcire crește conținutul de amidon rezistent.[3]

Zaharoza, dizaharid format din glucoză și fructoză, furnizează 4 kcal pe gram.[3,7] În acest moment, studiile nu indică o relație clară și directă între consumul de zaharoză și incidența DZ tip 2 (3,10), totuși, dată fiind asocierea dintre excesul ponderal și DZ, este mai mult decât justificată recomandarea de reducere a consumului de zaharuri, în special băuturi îndulcite (inclusiv sucuri naturale).[3]

Fructoza este un monozaharid natural ce provine din fructe, legume și miere. În alimentele integrale, aportul de fructoză determină un control glicemic mai bun, datorită conținutului de fibre, și

nu are efecte negative asupra trigliceridelor, dacă se menține un aport sub 12% din totalul caloriilor zilnice. Mai mult, adăugarea de fructoză în alimente (ex. siropul de porumb) are efecte metabolice adverse, mai ales la doze mari. Pe același principiu, consumul crescut de băuturi îndulcite cu fructoză poate duce la acumularea de grăsime viscerală, alterarea metabolismului lipidic, creșterea tensiunii arteriale și reducerea sensibilității la insulină, comparativ cu băuturile îndulcite cu glucoză. Recomandările sunt de reducere a fructozei adăugate în alimente și băuturi și promovarea consumului de fructe întregi, ce aduc aport de fructoză, dar și fibre și micronutrienți.[3,11]

Îndulcitorii artificiali sau non-calorici (NNS – non-nutritive sweeteners) sunt substanțe cu gust dulce, ce furnizează un aport energetic neglijabil și nu influențează creșterea glicemiei sau insulinemiei.[12] Pot reprezenta o opțiune utilă în TNM a pacienților cu DZ, în special pentru reducerea aportului de zaharuri adăugate, fără a compromite totuși gustul. La nivel internațional, sunt aprobați mai mulți NNS, precum: sucraloza, zaharina, aspartamul, stevia, neotame, ce sunt considerați siguri în limitele dozelor zilnice acceptate. Totuși, în practica clinică, utilizarea controlată a NNS poate favoriza reducerea aportului caloric și creșterea aderenței pacienților cu DZ la dietă, dar se recomandă ca educația nutrițională să insiste și pe alegerea corectă a produselor care conțin NNS pentru a evita consumul alimentelor ultraprocesate.[12,13]

17.1.2.3. Lipidele

Recomandările actuale indică faptul că nu există un aport optim de grăsimi pentru persoanele cu DZ, de aceea obiectivele trebuie individualizate, accentul va fi pus mai degrabă pe calitatea grăsimilor și nu pe cantitatea consumată.[3]

Se propune înlocuirea grăsimilor saturate și a celor de tip trans cu *grăsimi mononesaturate (MUFA) și polinesaturate (PUFA)*, datorită multiplelor beneficii dovedite asupra riscului cardiovascular și controlului glicemic.[14,15] Dieta mediteraneeană, bogată în ulei de măsline, pește gras, nuci și semințe, ajută la creșterea sensibilității la insulină și influențează reducerea valorii LDL-colesterolului.[3]

- Surse de MUFA: avocado, ulei de măsline, arahide, migdale, canola, nuci (migdale, alune de pădure, nuci pecan);
- Surse de PUFA: pește gras (somon, macrou, sardine), nuci, semințe de in, uleiuri vegetale (floarea-soarelui, porumb, soia)[16-18]

Acizii grași omega-3: acidul eicosapentaenoic (EPA) și acidul docosahexaenoic (DHA), prezenți în cantități importante în pește, ameliorează nu doar profilul lipidic, ci au și rolul de a reduce inflamația, iar în ceea ce privește suplimentarea la persoanele cu DZ, dovezile sunt limitate.[18,19]

Grăsimile saturate ce se regăsesc în surse precum carnea roșie, lactatele integrale, uleiuri tropicale (palmier sau cocos) cresc valoarea LDL-colesterol și implicit a riscului cardiovascular.[3,7] Se recomandă limitarea acestui tip de grăsimi la sub 10% din totalul energetic zilnic, și chiar sub 7% pentru pacienții cu dislipidemie sau risc cardiovascular crescut.[14]

Acizii grași de tip trans se obțin prin hidrogenarea parțială a uleiurilor vegetale, și pot avea efecte nefavorabile asupra profilului lipidic și a riscului de mortalitate cardiovasculară. [7] Se recomandă ca aportul de acizi grași trans să fie sub 1% din totalul energetic și sunt prezenți în cantitate mare în alimentele procesate, prăjeli, produse de patiserie sau fast-food.[3,14]

În trecut, recomandarea era de limitare a alimentelor bogate în *colesterol*, dar dovezile actuale indică faptul că aportul de grăsimi saturate impactează mai mult nivelul de colesterol seric, motiv pentru care primează reducerea consumului de grăsimi saturate.[14]

Stanolii și sterolii vegetali, cunoscuți și sub denumirea de fitosteroli și fitostanoli, sunt compuși vegetali, care au rolul de a reduce absorbția colesterolului la nivelul intestinului, reducând în acest fel valoarea LDL-colesterol din sânge.[20] Aceste componente se găsesc în fructe, legume, nuci, semințe sau cereale integrale, dar și în alimente fortificate, precum margarina, iaurtul, sucul de fructe și cereale

pentru micul dejun.[11] Dovezile sunt destul de limitate în ceea ce privește efectele lor pe termen lung la persoanele cu DZ.[21]

17.1.2.4. Proteinele

Aportul se individualizează în funcție de tipul diabetului, prezența bolii cronice de rinichi (BCR), dar și de preferințele alimentare ale pacientului.

La persoanele fără BCR se recomandă un aport de 1 – 1,5g/kg/zi sau 10 – 20% din necesarul caloric zilnic.[2,3] Unele studii au indicat că un aport crescut de proteine (23 – 32% din energia totală) pe o perioadă limitată de până la un an, au adus beneficii asupra controlului ponderal și a DZ tip 2.[3,6]

În cazul pacienților cu DZ și albuminurie și/sau rata filtrării glomerulare estimate scăzută se recomandă un aport de proteine de maxim 0,8g/kgc/zi, dar nu mai puțin de 10% din necesarul caloric zilnic, pentru a evita carențele proteice, conform recomandărilor din ghidul ADA și National Kidney Foundation.[3,6,22]

Proteinele se recomandă a fi complementare meselor bazate pe legume, fructe și cereale integrale și nu elementul central al mesei.[3]

Surse alimentare de proteine:[3]

- Proteine de origine vegetală: linte, năut, tofu, tempeh, nuci, semințe, unturi vegetale fără zahăr/sare adăugată;
- Proteine de origine animală: carne slabă de pasăre fără piele, pește, ouă, lactate semidegresate;

Numeroase dovezi arată că proteinele de origine vegetală pot aduce beneficii suplimentare asupra stării de sănătate, comparativ cu proteinele de origine animală, motiv pentru care înlocuirea cărnii roșii cu surse vegetale de proteine poate aduce beneficii metabolice, cardiovasculare, ecologice, dar și economice.[23,24]

Un aspect practic ce trebuie precizat este faptul că la persoanele cu DZ tip 2 consumul de proteine poate stimula secreția de insulină fără a crește glicemia, motiv pentru care sursele de carbohidrați care conțin și proteine nu ar trebui folosite pentru corectarea sau prevenirea hipoglicemiei.[2,3]

17.1.2.5. Fibrele alimentare

Sunt o parte esențială a dietei persoanei cu DZ. Acestea sunt componente nedigerabile ale alimentelor de origine vegetală, care pot ajunge intacte în colon, fie pot fi fermentate parțial de microbiota intestinală, rezultând astfel acizii grași cu lanț scurt (SCFA), cu efecte benefice atât metabolice, dar și antiinflamatorii. Ghidul Asociației Americane de Diabet (ADA) recomandă minim 14 g de fibre la 1000 kcal, ceea ce poate însemna până la 30 – 50 g de fibre pe zi pentru adulți.[2,3] În schimb, ghidul Asociației Europene pentru Studiul Diabetului (EASD) recomandă minim 35 g fibre/zi,[6] iar Organizația Mondială a Sănătății (OMS) propune minim 25g fibre/zi pentru populația generală.[5]

Rolul fibrelor alimentare la persoanele cu DZ este, nu doar de a aplatiza curba glicemiilor postprandiale și implicit de a reduce valoarea HbA1c, dar și de a crește sensibilitatea la insulină, de a reduce atât nivelul colesterolul total, dar și a LDL-colesterolului, și, de asemenea, de a contribui la reglarea apetitului și la scăderea ponderală, de a reduce riscul cardiovascular și, nu în ultimul rând, de a modula microbiota intestinală, având un rol antiinflamator. Consumul optim de fibre este important nu doar în scopul de a obține echilibrul glicemic, ci și în prevenția complicațiilor micro- și macrovasculare, recomandare susținută de toate ghidurile de specialitate (ADA, EASD, OMS). Mai mult, consumul crescut de fibre este asociat cu reducerea mortalității generale, scăderea riscului de boli cardiovasculare, DZ tip 2 sau anumite tipuri de cancere, precum cel colorectal.[3,5,6]

OMS recomandă fibrele provenite din alimente naturale sau suplimentele de fibre (extrase din plante sau sintetice) atunci când aportul din dietă este insuficient.[2,5,25] Foarte puține suplimente au fost studiate atent precum fibrele din alimente, astfel că principala recomandare rămâne consumul de

alimente bogate în fibre din: cerealele integrale minim procesate (ovăz, orz, secară), legume crude sau gătite ușor (broccoli, morcovi, spanac), fructe întregi (nu sub formă de sucuri), leguminoase (linte, năut, fasole).[2,5] De precizat faptul că procesarea alimentelor poate reduce conținutul de fibre și că poate introduce alți nutrienți nedoriți, precum grăsimile saturate, zaharurile adăugate sau sodiu.[7,26] Aportul de fibre se recomandă a fi crescut progresiv și trebuie însoțit de hidratare adecvată, pentru a evita disconfortul digestiv (balonare, flatulență).[3]

17.1.2.6. Indexul glicemic (IG) și încărcătura glicemică (ÎG)

Sunt noțiuni de bază pentru nutriția persoanelor cu DZ,[27-29] care contribuie la înțelegerea impactului alimentelor asupra glicemiilor postprandiale. Indexul glicemic este un indicator care arată cum pot influența nivelul glicemiei alimentele care conțin carbohidrați. Ca punct de referință se folosește glucoza pură, care are un IG de 100.[9,30,31]

Alimentele sunt clasificate astfel:[30]

- **IG scăzut (≤55):** absorbție lentă, creștere moderată a glicemiei (ex: linte, ovăz, mere, iaurt natural);
- **IG moderat (56–69):** creștere moderat-rapidă a glicemiei (ex: orez basmati, cartofi dulci);
- **IG ridicat (≥70):** absorbție rapidă, creștere accentuată a glicemiei (ex: pâine albă, cartofi fierți, orez alb, glucoză).

Încărcătura glicemică (glycemic load) evaluează atât indexul glicemic al unui aliment, cât și cantitatea de carbohidrați dintr-o porție. Aceasta oferă o estimare mai exactă a impactului efectiv al alimentului asupra glicemiei.

Formula este: (IG x cantitatea de carbohidrați) / 100

(IG = indexul glicemic)

Clasificare:

- **ÎG scăzută (≤10):** efect redus asupra glicemiei;
- **ÎG moderată (11–19):** efect moderat;
- **ÎG ridicată (≥20):** efect semnificativ.

Sfaturi pentru reducerea indicelui glicemic al mesei:

- Se recomandă asocierea glucidelor cu fibre, proteine și grăsimi sănătoase (care întârzie absorbția glucidelor); ex.: pâine integrală + avocado + ou;
- Se evită glucidele simple sau rafinate consumate izolat (ex.: covrigi, suc, dulciuri);
- Supele și mâncărurile bogate în legume reduc încărcătura glicemică.

17.1.2.7. Vitaminele

Repartiția micronutrienților la persoanele cu DZ nu are indicații universal valabile, dar există recomandări clare în ceea ce privește aportul optim de vitamine și minerale, scopul fiind de a susține controlul metabolic, de a preveni instalarea complicațiilor cronice și de a corecta eventualele deficite. În general, la persoanele cu DZ s-au observat niveluri mai joase ale vitaminelor cu rol antioxidant, precum A, C și E, cel mai probabil cauzate de anomaliile metabolismului glucidic. De asemenea, s-au observat valori scăzute ale nivelurilor de tiamină, piridoxină și biotină și o dată cu administrarea suplimentelor s-a evidențiat o îmbunătățire a controlului metabolic.

Metformin reprezintă în continuare tratamentul de bază în DZ tip 2, dar s-a constatat că poate scade absorbția vitaminei B9 și B12, motiv pentru care este nevoie periodic de dozare și eventual suplimentare regulată a acestor vitamine.

S-a observat de asemenea, faptul că anumite complicații, inclusiv bolile cardiovasculare, sunt mai frecvente la persoanele cu deficit de vitamina D.

În ceea ce privește administrarea de suplimente cu polivitamine, rezultatele studiilor sunt neconcludente și nu există ghiduri clare care să recomande acest lucru.

17.1.2.8. Sarea

Aportul de sodiu la persoanele cu DZ, factor important în prevenirea și managementul complicațiilor cardiovasculare și renale. Consumul crescut de sodiu se poate asocia cu HTA, retenție hidrosalină, accentuarea albuminuriei și degradarea funcției renale. Ghidul ADA recomandă < 2300 mg/zi (aproximativ 5-6 g sare/zi) pentru majoritatea adulților cu DZ, și < 1500mg/zi la persoanele cu HTA, BCR sau risc cardiovascular foarte crescut.[32,33]

Pe lângă sarea adăugată la gătit sau la masă, alte surse alimentare de sodiu sunt:

- Alimentele procesate (mezeluri, brânzeturi, conserve, murături, snacksuri);
- Pâine sau produse de panificație;
- Sosuri gata preparate (soia, muștar, ketchup);
- Supele instant, semipreparatele;
- Fast-food;
- Potențiatoare de gust – sursă ascunsă de sodiu (pot conține până la 60-70% sare).

Strategii recomandate pentru pacienți pentru a minimiza aportul de sodiu:

- Folosirea ierburilor aromatice (ex: busuioc, oregano, usturoi, cimbru, rozmarin);
- Citirea cu atenție a etichetelor și alegerea produselor cu < 120 mg sodiu/100 g;
- Evitarea glutamatului monosodic;
- Alegerea alimentelor proaspete în detrimentul celor procesate.

17.1.2.9. Apa

Hidratarea corespunzătoare este importantă pentru echilibrul glicemic, eliminarea excesului de glucoză din urină în caz de hiperglicemie, menținerea volumului circulant și susținerea funcțiilor fiziologice.[33-35] Necesarul hidric recomandat este în general de 30 – 35ml apă/kgc/zi, dar trebuie adaptat în funcție de gradul de activitate fizică, temperatura mediului ambiental, febră, infecții, hiperglicemie sau tratamentul diuretic, dar și de statusul funcției renale sau cardiace. Sursele recomandate sunt apa plată, apa minerală ușor sau moderat mineralizată, ceaiuri neîndulcite, supe de legume, apa din legume și fructe proaspete (castravete, pepene roșu), cu evitarea băuturilor îndulcite cu zahăr, sucurilor carbogazoase, băuturilor energizante.

17.1.3. Gastrotehnia

Modul de preparare al alimentelor sau gastrotehnia reprezintă totalitatea proceselor culinare și tehnologice prin care alimentele sunt pregătite, transformate și combinate pentru a obține un efect metabolic benefic, fără a compromite savoarea sau calitatea nutrienților. Modalitățile de preparare și procesare pot influența IG, ÎG, densitatea calorică, conținutul de grăsimi, dar și digestibilitatea alimentelor, factori care pot impacta menținerea euglicemiei.

Tehnicile culinare recomandate sunt: fierberea la abur (de preferat) sau în apă, coacerea la temperaturi moderate, sotarea ușoară fără grăsimi adăugate, gătirea înăbușită, care păstrează textura. În schimb, prăjirea și gătitul în baie de ulei vor fi evitate, deoarece sunt tehnici care cresc aportul lipidic și duc la formarea de AGEs.

Timpul de gătire influențează IG: cu cât un aliment ce conține amidon este mai fiert /gătit cu atât amidonul devine mai disponibil și IG crește (ex: pastele al dente vs pastele moi, cartofii copți vs cartofii fierți).

Modul de prelucrare al alimentelor poate influența de asemenea răspunsul glicemic postprandial. De exemplu răcirea amidonului gătit (orez, cartofi) duce la retrogradarea amidonului și formarea de amidon rezistent, cu impact glicemic redus sau tăierea fină sau pasarea excesivă a alimentelor crește digestibilitatea și IG (piure de cartofi > cartofi cuburi > cartofi întregi).

17.1.4. Abordări nutriționale

Microbiota intestinală este importantă în menținerea homeostaziei metabolice. Disbioza, dezechilibrul florei intestinale, este adesea legată de rezistența la insulină, inflamația cronică și acumularea de grăsime viscerală.[36] Prin urmare, prebioticele, în special inulina, fructo-oligozaharidele (FOS) și galacto-oligozaharidele (GOS), au dovedit în studiile clinice că pot influența pozitiv compoziția microbiotei, determinând creșterea populațiilor de bacterii benefice, bacterii utile, cum ar fi *Bifidobacterium* și *Faecalibacterium prausnitzii*.[37,38] Fermentarea acestor tipuri de fibre generează acizi grași cu lanț scurt (SCFA), care contribuie la menținerea integrității barierei intestinale, diminuează inflamația sistemică și îmbunătățesc sensibilitatea la insulină.[37] Includerea alimentelor prebiotice (ex. cicoare, ceapă, usturoi, sparanghel, banane verzi) sau utilizarea suplimentelor standardizate cu inulină poate fi o strategie sigură și eficientă, în special în stadiile incipiente ale DZ tip 2.[37,38]

Anumite abordări dietetice folosite în managementul DZ au fost comparate în diverse studii clinice, însă nu s-au decelat diferențe semnificative în ceea ce privește beneficiile asupra controlului glicemic. Mai multe meta-analize sau revizuiri sistematice au comparat contorizarea carbohidraților cu alte instrumente de educație nutrițională (precum indicele glicemic scăzut sau modelele bazate pe cantități fixe de carbohidrați), dar nu au fost evidențiate avantaje semnificative în favoarea unei metode.

Modelul farfuriei și contorizarea carbohidraților sunt printre cele mai folosite abordări educaționale nutriționale.

Metoda farfuriei (Plate Method) permite vizualizarea simplă a modului de organizare a grupelor alimentare. Ea simplifică dimensiunile porțiilor: jumătate legume fără amidon, un sfert proteină și un sfert carbohidrați și este potrivită pentru persoanele cu DZ, atât tip 1, cât și tip 2, și poate fi abordată cu succes pentru persoanele care au un nivel redus de alfabetizare.[2,3,6]

Numărarea carbohidraților (carbs counting) este metoda clasică și precisă care implică identificarea numărului de carbohidrați dintr-o masă și corelarea acestuia cu doza de insulină.[3,11,39] Pentru a stabili cât mai corect doza de insulină se folosește raportul insulină-carbohidrați, mai precis, câte grame de glucide sunt necesare pentru o unitate de insulină rapidă. Acest raport este individualizat și variază în funcție de momentul zilei, dar și de gradul de activitate fizică. Această metodă este esențială atât pentru persoanele cu DZ care fac insulină rapidă la mese și poate oferi un control glicemic cât mai eficient, dar și flexibilitate în alegerile alimentare.[39]

Tehnologia de ultimă generație, reprezentată de aplicații mobile, utilizarea sistemelor de monitorizare glicemică continuă și a sistemelor automate de livrare a insulinei, poate ajuta la reducerea necesității acestui calcul precis al glucidelor, ceea ce oferă flexibilitate și creșterea calității vieții.

Sistemele de monitorizare glicemică continuă (CGM) oferă o imagine detaliată a profilului glicemic al pacientului și pot evidenția variațiile glicemice postprandiale, dar și răspunsurile individuale la diverse alimente, caracteristici care pot fi integrate în consilierea nutrițională pentru a identifica sursele de hiperglicemie, pentru a ajusta aportul de nutrienți și pentru a obține un echilibru între aportul caloric și tratament.

În practica clinică este important să alegem metoda potrivită, să ținem cont de nivelul de educație, de preferințele, dar și de capacitatea de autogestionare a pacientului.

Modelele alimentare clasice, precum dieta mediteraneană sau DASH, au cele mai clare dovezi clinice în ceea ce privește îmbunătățirea controlului glicemic, a profilului lipidic și a tensiunii arteriale. Aceste tipuri de diete se bazează pe consumul de legume, fructe, cereale integrale, leguminoase, pește, lactate semidegresate și grăsimi nesaturate, în special uleiul de măsline.[40]

Postul intermitent este o strategie nutrițională ce devine din ce în ce mai populară și în rândul persoanelor cu DZ.[2,13] Cele mai utilizate tipuri sunt postul de tip 5:2 (5 zile/săptămână alimentație obișnuită, fără restricții severe și 2 zile de post, în care se reduce semnificativ cantitatea de calorii, la

aproximativ 500 kcal/zi pentru femei sau 600 kcal/zi pentru bărbați) sau modelul 16:8 (16 ore de repaus alimentar urmat de 8 ore de fereastră alimentară). Aceste intervenții pot determina scădere ponderală moderată (3-8%), iar, în studii, nu s-au observat diferențe în ceea ce privește efectele metabolice comparativ cu restricția calorică zilnică.

Alte variante includ dieta fără gluten, utilă doar în caz de boală celiacă[41], care are o prevalență mare în DZ tip 1, sau alte planuri comerciale, care oferă suport structurat și educație nutrițională. Totuși, pentru persoanele care doresc planuri personalizate este nevoie de consultarea unui dietetician pentru a obține toate informațiile necesare.

17.1.5. Educația nutrițională

În practica de zi cu zi, educația nutrițională are rolul de a transforma cunoștințele teoretice în obiceiuri alimentare sănătoase susținute pe termen lung. Această activitate e necesar a fi constantă, interactivă și realizată de o echipă multidisciplinară, formată din diverși specialiști, care să includă dietetician specializat în gestionarea diabetului, dar și asistent implicat în educația pacientului cu DZ. Se recomandă folosirea diverselor instrumente de suport, precum sistemul de echivalențe alimentare și numărarea carbohidraților, mai ales dacă pacienții sunt bine instruiți și motivați. Este important să includem aceste noțiuni în consultațiile clinice, pentru că nu doar că ne ajută la îmbunătățirea controlului metabolic, dar sprijină și creșterea gradului de complianță și independență a pacientului în gestionarea afecțiunii sale.

Bibliografie:

1. Hamdy O, Barakatun-Nisak MY. Nutrition in Diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am. 2016 Dec;45(4):799–817.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S77–110.
3. Reynolds A, Mitri J. Dietary Advice For Individuals with Diabetes. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2025 Jul 12]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279012/
4. Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, McGill JB, Berga SL, Bush M, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2022 Update. Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol. 2022 Oct;28(10):923–1049.
5. Carbohydrate intake for adults and children: WHO guideline [Internet]. [cited 2025 Jul 12]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240073593
6. Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Evidence-based European recommendations for the dietary management of diabetes. Diabetologia. 2023 Jun;66(6):965–85.
7. Mann J, Truswell S, Hodson L, Mann J, Truswell S, Hodson L. Essentials of Human Nutrition 6e. Sixth Edition, Sixth Edition. Oxford, New York: Oxford University Press; 2023. 744 p.
8. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, Boeing H. Potatoes and risk of chronic disease: a systematic review and dose-response meta-analysis. Eur J Nutr. 2019 Sep;58(6):2243–51.
9. Vlachos D, Malisova S, Lindberg FA, Karaniki G. Glycemic Index (GI) or Glycemic Load (GL) and Dietary Interventions for Optimizing Postprandial Hyperglycemia in Patients with T2 Diabetes: A Review. Nutrients. 2020 May 27;12(6):1561.

10. Teufel F, Seiglie JA, Geldsetzer P, Theilmann M, Marcus ME, Ebert C, et al. Body mass index and diabetes risk in fifty-seven low- and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative individual-level data. Lancet Lond Engl. 2021 Jul 17;398(10296):238–48.
11. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. Diabetes Care. 2019 May;42(5):731–54.
12. Fitch C, Keim KS, Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. J Acad Nutr Diet. 2012 May;112(5):739–58.
13. Nichol AD, Holle MJ, An R. Glycemic impact of non-nutritive sweeteners: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Clin Nutr. 2018 Jun;72(6):796–804.
14. Saturated fatty acid and trans-fatty acid intake for adults and children: WHO guideline [Internet]. [cited 2025 Jul 12]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240073630
15. Vannice G, Rasmussen H. Position of the academy of nutrition and dietetics: dietary fatty acids for healthy adults. J Acad Nutr Diet. 2014 Jan;114(1):136–53.
16. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, et al. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. Circulation. 2017 Jul 18;136(3):e1–23.
17. Qian F, Korat AA, Malik V, Hu FB. Metabolic Effects of Monounsaturated Fatty Acid–Enriched Diets Compared With Carbohydrate or Polyunsaturated Fatty Acid–Enriched Diets in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Diabetes Care. 2016 Aug;39(8):1448–57.
18. Schwab U, Reynolds AN, Sallinen T, Rivellese AA, Risérus U. Dietary fat intakes and cardiovascular disease risk in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Eur J Nutr. 2021 Sep;60(6):3355–63.
19. Imamura F, Micha R, Wu JHY, de Oliveira Otto MC, Otite FO, Abioye AI, et al. Effects of Saturated Fat, Polyunsaturated Fat, Monounsaturated Fat, and Carbohydrate on Glucose-Insulin Homeostasis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Feeding Trials. PLoS Med. 2016 Jul 19;13(7):e1002087.
20. Gupta AK, Savopoulos CG, Ahuja J, Hatzitolios AI. Role of phytosterols in lipid-lowering: current perspectives. QJM Mon J Assoc Physicians. 2011 Apr;104(4):301–8.
21. Bard JM, Paillard F, Lecerf JM. Effect of phytosterols/stanols on LDL concentration and other surrogate markers of cardiovascular risk. Diabetes Metab. 2015 Feb;41(1):69–75.
22. Lok CE, Huber TS, Lee T, Shenoy S, Yevzlin AS, Abreo K, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. 2020 Apr;75(4 Suppl 2):S1–164.
23. Clark MA, Springmann M, Hill J, Tilman D. Multiple health and environmental impacts of foods. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019 Nov 12;116(46):23357–62.
24. Red and processed meat in the context of health and the environment: many shades of red and green: information brief [Internet]. [cited 2025 Jul 12]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240074828
25. Kelly RK, Tong TYN, Watling CZ, Reynolds A, Piernas C, Schmidt JA, et al. Associations between types and sources of dietary carbohydrates and cardiovascular disease risk: a prospective cohort study of UK Biobank participants. BMC Med. 2023 Feb 14;21(1):34.
26. Åberg S, Mann J, Neumann S, Ross AB, Reynolds AN. Whole-Grain Processing and Glycemic Control in Type 2 Diabetes: A Randomized Crossover Trial. Diabetes Care. 2020 Aug;43(8):1717–23.

27. Atkinson FS, Brand-Miller JC, Foster-Powell K, Buyken AE, Goletzke J. International tables of glycemic index and glycemic load values 2021: a systematic review. Am J Clin Nutr. 2021 Nov 1;114(5):1625–32.
28. Augustin LSA, Kendall CWC, Jenkins DJA, Willett WC, Astrup A, Barclay AW, et al. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC). Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2015 Sep 1;25(9):795–815.
29. Venn BJ, Green TJ. Glycemic index and glycemic load: measurement issues and their effect on diet-disease relationships. Eur J Clin Nutr. 2007 Dec;61 Suppl 1:S122-131.
30. Quarta A, Guarino M, Tripodi R, Giannini C, Chiarelli F, Blasetti A. Diet and Glycemic Index in Children with Type 1 Diabetes. Nutrients. 2023 Aug 9;15(16):3507.
31. Esfahani A, Wong JMW, Mirrahimi A, Srichaikul K, Jenkins DJA, Kendall CWC. The glycemic index: physiological significance. J Am Coll Nutr. 2009 Aug;28 Suppl:439S-445S.
32. Stallings VA, Harrison M, Oria M, editors. Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2019 [cited 2025 Jul 13]. Available from: https://www.nap.edu/catalog/25353
33. Standards of Care in Diabetes | American Diabetes Association [Internet]. [cited 2025 Jul 13]. Available from: https://professional.diabetes.org/standards-of-care
34. Jéquier E, Constant F. Water as an essential nutrient: the physiological basis of hydration. Eur J Clin Nutr. 2010 Feb;64(2):115–23.
35. Popkin BM, D'Anci KE, Rosenberg IH. Water, hydration, and health. Nutr Rev. 2010 Aug;68(8):439–58.
36. Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. EBioMedicine. 2020 Jan;51:102590.
37. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. Nutrients. 2013 Apr 22;5(4):1417–35.
38. Sheng W, Ji G, Zhang L. Immunomodulatory effects of inulin and its intestinal metabolites. Front Immunol. 2023 Aug 10;14:1224092.
39. Vaz EC, Porfírio GJM, Nunes HR de C, Nunes-Nogueira VDS. Effectiveness and safety of carbohydrate counting in the management of adult patients with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Arch Endocrinol Metab. 2018 Jun;62(3):337–45.
40. Chiavaroli L, Viguiliouk E, Nishi SK, Blanco Mejia S, Rahelić D, Kahleová H, et al. DASH Dietary Pattern and Cardiometabolic Outcomes: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses. Nutrients. 2019 Feb 5;11(2):338.
41. Kylökäs A, Kaukinen K, Huhtala H, Collin P, Mäki M, Kurppa K. Type 1 and type 2 diabetes in celiac disease: prevalence and effect on clinical and histological presentation. BMC Gastroenterol. 2016 Jul 25;16(1):76.

Capitolul 17.2. Activitatea fizică

Maria-Magdalena Roșu, Claudia Maria Rădulescu, Roxana Stoica

17.2.1. Generalități

Sedentarismul a devenit o problemă majoră de sănătate publică, fiind recunoscut ca factor de risc cardiovascular, atât în populația generală, cât și în rândul persoanelor cu diabet zaharat (DZ) sau prediabet.[1,2]

Activitatea fizică regulată are multiple beneficii în general, dar și în mod particular la persoanele cu DZ. Astfel, exercițiul fizic ajută la obținerea unui control glicemic optim, creșterea sensibilității la insulină, reducerea riscului cardiovascular, scăderea riscului de complicații cronice, obținerea și/sau menținerea unei greutăți corporale optime, dar și la îmbunătățirea statusului psihologic și a calității vieții.[3-6]

În general, exercițiul fizic este clasificat în 2 mari categorii: aerob și anaerob.

Exercițiul fizic aerob, precum mersul alert, alergarea, înotul sau ciclismul, solicită grupe musculare mari și necesită un consum constant de oxigen. Acest tip de activitate crește în mod susținut frecvența respiratorie și debitul cardiac pentru a furniza oxigen și nutrienți către țesuturile active metabolic. Efectuat cu regularitate, efortul aerob duce la scăderea HbA1c cu 0,7 - 1% în DZ tip 2, conform datelor din ghidul Asociației Americane de Diabet (ADA),[7] dar și la scăderea riscului de mortalitate cardiovasculară.[8] În plus, duce la diminuarea masei adipoase viscerale, reglarea valorilor tensiunii arteriale și îmbunătățirea profilului lipidic.[9,10]

De cealaltă parte, efortul fizic anaerob presupune perioade scurte, dar de intensitate mare, ce depășesc capacitatea de utilizare a oxigenului în țesuturi, astfel, în lipsa unui aport suficient de oxigen, energia este obținută prin procesul de glicoliză anaerobă, cu generare de lactat și alți metaboliți acizi, cu limitarea duratei efortului.[11] Tipuri de exerciții fizice de tip anaerob: ridicarea greutăților, exerciții izometrice de tip hand-grip, antrenamente de tip HIIT (High Intensity Interval Training), exerciții cu benzi elastice.[12,13] Acest tip de activitate fizică crește în mod rapid tensiunea arterială, stimulează sistemul nervos simpatic și creșterea nivelului de catecolamine. Deși este mai solicitant, duce la dezvoltarea masei musculare, scăderea rezistenței la insulină și creșterea capacității funcționale.[14]

Ghidurile actuale recomandă o asociere a celor două tipuri de exercițiu fizic, ajustate în funcție de particularitățile individuale, cel puțin 150 minute/săptămână, pentru a beneficia de rezultate metabolice și funcționale optime.[15,16]

17.2.2. Efortul fizic și diabetul

La momentul actual, activitatea fizică nu este doar o parte componentă în prevenția DZ tip 2, ci și parte importantă a tratamentului ambelor tipuri de diabet.[17]

Persoanele cu DZ trebuie încurajate să efectueze activitate fizică, ghidurile actuale (ADA/EASD și ACSM) recomandă asocierea dintre exercițiul fizic aerob (minim 150 minute/săptămână, repartizate în cel puțin 3 zile, fără pauze mai mari de 2 zile consecutive și exercițiu fizic anaerob, cel puțin de două ori pe săptămână.[2]

Totuși, intensitatea exercițiului fizic este un aspect important de luat în calcul, pentru că activitatea fizică de intensitate ușoară sau moderată este de obicei bine tolerată, dar cea de intensitate crescută presupune o analiză atentă din partea echipei medicale, mai ales în cazul persoanelor care au risc de hipoglicemie, patologie cardiovasculară sau alte complicații/comorbidități asociate.[18]

Răspunsul glicemic la activitatea fizică depinde de o serie de factori, precum: statusul nutrițional, schema de insulinoterapie/farmacoterapie administrată, doza, momentul zilei, locul de

administrare a insulinei, statusul glicemic înainte de sesiunea de efort, tipul, durata și regularitatea activității fizice, și, nu în ultimul rând, de gradul de antrenament al pacientului.[19] Ghidurile recente subliniază faptul că abordarea activității fizice la persoanele cu DZ necesită individualizare clară, diferită, în funcție de tipul de DZ și de tipul de tratament.[20]

În DZ tip 1, exercițiul fizic are multiple beneficii, totuși, din cauza deficitului absolut de insulină endogenă și a imposibilității autoreglării fiziologice a răspunsului hormonal, poate amplifica susceptibilitatea la episoade de hipoglicemie, atât în timpul practicării exercițiului fizic, dar și tardiv (hipoglicemie întârziată).[21]

Este necesară o monitorizare atentă a persoanelor cu DZ tip 1 în ceea ce privește răspunsul glicemic la cele două tipuri de exercițiu fizic, pentru că acesta poate fi diferit. În cazul exercițiilor de tip anaerob sau de intensitate mare pot să apară creșteri temporare ale glicemiei, spre deosebire de exercițiile fizice de tip aerob, care au efect, de obicei, hipoglicemiant.[22] În plus, ajustarea dozelor de insulină, atât prandială, cât și bazală, monitorizarea frecventă/continuă a glicemiei și aportul planificat de carbohidrați sunt componente esențiale pentru siguranța pacientului.[23]

Monitorizarea glicemiei este necesară atât înainte de efectuarea efortului fizic, dar și după, cu scopul de a ajusta atât tratamentul, cât și aportul de glucide.

Ghidurile actuale recomandă efectuarea exercițiului fizic la valori glicemice cuprinse în intervalul 100 – 250 mg/dl, în absența corpilor cetonici (serici sau urinari).[24] Dacă valoarea glicemiei este peste 250 mg/dl, dar fără corpi cetonici, se poate efectua exercițiu fizic de intensitate ușoară sau moderată, dar cu precauție, căci efortul intens poate accentua hiperglicemia, de aceea este necesară monitorizarea. În situația în care valoarea glicemiei este peste 250 mg/dl și corpii cetonici sunt prezenți, atunci nu se recomandă activitate fizică, deoarece pot accentua lipoliza și producția hepatică de corpi cetonici, accentuând sau favorizând instalarea cetoacidozei diabetice, situație în care se recomandă hidratare adecvată, administrare de insulină conform algoritmului de tratament (bolusuri de corecție în funcție de sensibilitatea individuală) și reevaluarea parametrilor metabolici în evoluție.

Dacă valoarea glicemiei este între 70 - 100mg/dl, se recomandă administrarea unei gustări ce constă în 15 – 30 g glucide cu absorbție rapidă înainte de sesiunea de efort, mai ales dacă acesta este prelungit sau de intensitate moderată/crescută și mai ales dacă persoana cu DZ are insulină rapidă administrată în ultimele 3-4 ore.

Dacă valoarea glicemiei este sub 70 mg/dl, atunci exercițiul fizic trebuie amânat.[25]

În funcție de durata și intensitatea efortului fizic, se pot administra carbohidrați suplimentari înainte, în timpul sau după efort (aproximativ 15 g glucide pentru fiecare 30-60 de minute de exercițiu fizic care depășește efortul obișnuit).

Dacă activitatea fizică este planificată, se poate opta pentru reducerea preventivă a dozei de insulină administrată (fie bolusurile prandiale sau de corecție și/sau setarea unei rate bazale temporare la pacienții aflați în tratament cu infuzie subcutanată continuă de insulină), iar în caz de activitate spontană, se recomandă testarea glicemiei, dacă valoarea este sub 100 mg/dl se poate opta pentru o gustare de 15 - 30g carbohidrați, urmată de o nouă verificare a glicemiei la 30-60 minute.

La momentul actual, tehnologia ajută foarte mult în acest sens, prin intermediul sistemelor de monitorizare glicemică continuă (CGM) sau a dispozitivelor automate de administrare a insulinei (AID), care pot gestiona în timp real răspunsul terapeutic și pot asigura prevenirea efectelor adverse acute legate de exercițiu. Aceste dispozitive indică nivelul glucozei în timp real, ba mai mult, pot opri administrarea de insulină atunci când previzionează scăderea nivelului de glucoză sub un anumit prag prestabilit sau permit setarea unui obiectiv temporar, o țintă de glicemie ușor mai ridicată, înainte de a începe exercițiul fizic pentru a menține nivelul glicemiei într-un interval de siguranță.[26,27]

Un alt aspect de care trebuie ținut cont este locul de administrare al insulinei, deoarece exercițiile fizice pot crește absorbția insulinei în mușchii activi, determinând o creștere a riscului de

hipoglicemie. De aceea, pentru a minimiza acest risc, se recomandă administrarea insulinei în zone mai puțin active, precum abdomenul.

Momentul zilei în care este efectuat exercițiul fizic este de asemenea foarte important pentru prevenirea hipoglicemiei. Efectuarea de efort fizic în cursul dimineții, înainte de micul dejun se asociază cu un risc scăzut de hipoglicemie, datorită nivelurilor serice crescute de hormoni de contrareglare (cortizol, în special), dar și a lipsei de insulină prandială în circulație. Dacă pacientul urmează schema de tratament cu injecții multiple, în funcție de glicemia a jeun dată de doza de insulină bazală poate opta pentru o mică gustare înainte de efort. Cel mai frecvent moment ales pentru efectuarea exercițiului fizic este, de obicei, după masă (postprandial), situație în care există cel mai mare risc de hipoglicemie, deoarece se suprapune cu vârful de acțiune al insulinei rapide sau ultrarapide. În această situație se recomandă reducerea dozei de insulină prandială cu 25-50%, dacă activitatea va fi efectuată la 1-2 ore după masă. Practicarea exercițiului fizic în cursul serii crește riscul de hipoglicemie nocturnă, mai ales dacă efortul fizic este intens sau prelungit, de aceea se poate opta pentru ajustarea dozei de insulină rapidă de la cină și/sau a celei bazale în anumite situații și/sau servirea unei gustări înainte de somn, iar pentru pacienții aflați în tratament cu pompă de insulină se poate seta o țintă temporară mai ridicată sau pot reduce temporar rata bazală.

Există multiple ghiduri de management al glicemiei în timpul efortului fizic la persoanele cu DZ tip 1, dar fiecare plan de activitate fizică trebuie individualizat, ținând cont de răspunsul biologic al pacientului.

În ceea ce privește persoanele cu DZ tip 2, acestea au un avantaj major prin faptul că au un risc scăzut de hipoglicemie, atunci când nu urmează tratament cu insulină sau secretagoge . Pentru cei care urmează tratament cu insulină, sulfonilureice sau glinide se recomandă monitorizarea glicemiei înainte, în timpul, dar și după efort fizic și dacă este cazul, ajustarea tratamentului sau a aportului de carbohidrați pentru a preveni scăderea glicemiei.

Dincolo de toate beneficiile pe care le-am menționate anterior, exercițiul fizic trebuie abordat cu prudență, date fiind riscurile date de anumite comorbidități sau complicații cronice. Hipoglicemia, mai des întâlnită în DZ tip 1 si hiperglicemia tranzitorie dată de efortul fizic anaerob, pot fi prevenite prin monitorizarea frecventă a glicemiei și prin ajustări terapeutice corespunzătoare.

Este necesar consultul cardiologic cu evaluarea riscului cardiovascular, inclusiv efectuarea unui test de efort, înainte de a începe un program de exerciții, în special la persoanele cu vârsta peste 40 ani, mai ales dacă au istoric de boală cardiovasculară sau multipli factori de risc.[28] În prezența neuropatiei se recomandă evitarea activităților care pot avea impact mecanic la nivelul picioarelor, iar grija trebuie îndreptată și către adaptarea corespunzătoare a echipamentului. La persoanele cu retinopatie diabetică proliferativă sau forme avansate de retinopatie preproliferativă sunt contraindicate exercițiile fizice de intensitate mare ce presupun creșterea presiunii intraoculare, din cauza riscului de apariție a hemoragiilor în vitros sau a dezlipirii de retină.

Succesul intervențiilor pentru obținerea beneficiilor date de exercițiul fizic este reprezentat de monitorizarea constantă sau continuă a glicemiilor și luarea deciziilor în cunoștiință de cauză, adaptate fiecărui pacient.

Bibliografie:

1. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. Compr Physiol. 2012 Apr;2(2):1143–211.

2. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2016 Nov;39(11):2065–79.

3. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. JAMA. 2001 Sep 12;286(10):1218–27.
4. Umpierre D, Ribeiro PAB, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti ATN, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2011 May 4;305(17):1790–9.
5. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007 Sep 18;147(6):357–69.
6. Boulé NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2003 Aug;46(8):1071–81.
7. Standards of Care in Diabetes | American Diabetes Association [Internet]. [cited 2025 Jul 13]. Available from: https://professional.diabetes.org/standards-of-care
8. Warburton DER, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. Curr Opin Cardiol. 2017 Sep;32(5):541–56.
9. Swift DL, Johannsen NM, Lavie CJ, Earnest CP, Church TS. The role of exercise and physical activity in weight loss and maintenance. Prog Cardiovasc Dis. 2014;56(4):441–7.
10. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. Med Sci Sports Exerc. 2007 Aug;39(8):1423–34.
11. Brooks GA. Bioenergetics of exercising humans. Compr Physiol. 2012 Jan;2(1):537–62.
12. Gibala MJ, Little JP, MacDonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. J Physiol. 2012 Mar 1;590(Pt 5):1077–84.
13. Weston KS, Wisløff U, Coombes JS. High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: a systematic review and meta-analysis. Br J Sports Med. 2014 Aug;48(16):1227–34.
14. Holten MK, Zacho M, Gaster M, Juel C, Wojtaszewski JFP, Dela F. Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. Diabetes. 2004 Feb;53(2):294–305.
15. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. Diabetes Care. 2010 Dec;33(12):e147-167.
16. ACSM_CMS [Internet]. [cited 2025 Jul 14]. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Available from: https://www.acsm.org/education-resources/books/guidelines-exercise-testing-prescription
17. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S77–110.
18. Bohn B, Herbst A, Pfeifer M, Krakow D, Zimny S, Kopp F, et al. Impact of Physical Activity on Glycemic Control and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Adults With Type 1 Diabetes: A Cross-sectional Multicenter Study of 18,028 Patients. Diabetes Care. 2015 Aug;38(8):1536–43.
19. Yardley JE, Sigal RJ. Exercise Strategies for Hypoglycemia Prevention in Individuals With Type 1 Diabetes. Diabetes Spectr Publ Am Diabetes Assoc. 2015 Feb;28(1):32–8.
20. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 May;5(5):377–90.

21. Riddell MC, Zaharieva DP, Tansey M, Tsalikian E, Admon G, Li Z, et al. Individual glucose responses to prolonged moderate intensity aerobic exercise in adolescents with type 1 diabetes: The higher they start, the harder they fall. Pediatr Diabetes. 2019 Feb;20(1):99–106.
22. Zaharieva D, Yavelberg L, Jamnik V, Cinar A, Turksoy K, Riddell MC. The Effects of Basal Insulin Suspension at the Start of Exercise on Blood Glucose Levels During Continuous Versus Circuit-Based Exercise in Individuals with Type 1 Diabetes on Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. Diabetes Technol Ther. 2017 Jun;19(6):370–8.
23. Adolfsson P, Taplin CE, Zaharieva DP, Pemberton J, Davis EA, Riddell MC, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Exercise in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2022 Dec;23(8):1341–72.
24. Annan SF, Higgins LA, Jelleryd E, Hannon T, Rose S, Salis S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2022 Dec;23(8):1297–321.
25. Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2008 Nov;31(11):2108–9.
26. Moser O, Zaharieva DP, Adolfsson P, Battelino T, Bracken RM, Buckingham BA, et al. The use of automated insulin delivery around physical activity and exercise in type 1 diabetes: a position statement of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). Diabetologia. 2025;68(2):255–80.
27. Diabetes Technology—Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy and Continuous Glucose Monitoring in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline | The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism | Oxford Academic [Internet]. [cited 2025 Jul 14]. Available from: https://academic.oup.com/jcem/article/101/11/3922/2764917
28. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Johnsen NF, et al. Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. Arch Intern Med. 2012 Sep 24;172(17):1285–95.

Capitolul 17.3. Alte elemente ale stilului de viață

Maria-Magdalena Roșu, Roxana Mădălina Mitroi, Ionela Mihaela Vladu

Diabetul zaharat (DZ) presupune un management complex ce include diverse măsuri de optimizare a stilului de viață, ce vizează nu doar o alimentație echilibrată și activitate fizică regulată, ci și alți factori, precum calitatea somnului, stresul psihosocial, consumul de alcool și fumatul.

17.3.1. Somnul

Somnul constituie un aspect de bază al statusului metabolic, iar diversele sale tulburări pot influența evoluția DZ. Somnul insuficient sau fragmentat contribuie la dezvoltarea insulinorezistenței, hiperinsulinismului și la alte dezechilibre neuroendocrine care cresc riscul de hiperglicemie cronică și respectiv, complicații cronice.[1,2]

Persoanele cu DZ au frecvent tulburări de somn, inclusiv insomnie, treziri frecvente sau sindrom de apnee în somn (SASO), a cărui prevalență depășește 50% la persoanele cu DZ și obezitate.[3] SASO se caracterizează prin obstrucția parțială sau completă a căilor respiratorii superioare în timpul somnului, ceea ce determină episoade de hipoxie intermitentă și fragmentare a somnului, rezultatul fiind activarea simpatică, inflamația sistemică, disfuncția endotelială și creșterea secreției de cortizol, toate aceste procese contribuind la accentuarea insulinorezistenței și a statusului glicemic.[4] Factorul principal de risc pentru SASO și DZ tip 2 este obezitatea abdominală, creându-se astfel un cerc vicios în care hipoxia din cursul nopții favorizează creșterea în greutate, iar adipokinele secretate promovează inflamația și disfuncția metabolică.

Un somn de calitate, cu durată între 7 și 9 ore pe noapte, se asociază cu o reglare neuroendocrină adecvată, diminuarea inflamației și creșterea sensibilității la insulină. Studiile arată o legătură clară între somnul insuficient, adică mai puțin de 6 ore pe noapte, sau somnul excesiv, ce depășește 9 ore pe noapte, și un risc crescut de a dezvolta DZ tip 2, sindrom metabolic și obezitate.[5] Fragmentarea somnului afectează secreția de leptină și grelină, ceea ce duce la o creștere a apetitului și dorinței pentru alimente bogate în calorii.[6]

Intervențiile legate de igiena somnului, cum ar fi stabilirea unui program regulat de somn, evitarea expunerii la lumina albastră seara și reducerea consumului de cofeină în orele după-amiezii, ar trebui integrate în consilierea medicală obișnuită.[7]

17.3.2. Stresul

Stresul psihosocial cronic stimulează axa hipotalamo-hipofizo-adrenocorticală, ceea ce conduce la o secreție persistentă de cortizol, catecolamine și alți hormoni de contrareglare, care se opun acțiunii insulinei și stimulează gluconeogeneza hepatică.[8] Aceasta are efecte negative asupra metabolismului glucidic cu apariția hiperglicemiei și creșterea rezistenței la insulină. Mai mult, stresul contribuie la dezvoltarea tulburărilor de comportament alimentar (mâncatul emoțional), sedentarism, scăderea aderenței la tratament, aspecte accentuate de lipsa suportului social.

Foarte multe studii au arătat că persoanele cu DZ expuse la un nivel ridicat de stres au valori crescute ale HbA1c, frecvente episoade de hiperglicemie, precum și o scădere a calității vieții.[9]

Ghidurile Asociației Americane de Diabet (ADA) și al Asociației Europene pentru Studiul Diabetului (EASD) recomandă evaluarea sistematică a distresului legat de diabet (diabetes distress) și recomandă includerea diverselor tehnici de gestionare a stresului, precum respirația conștientă, meditația mindfulness, yoga, petrecerea timpului în natură și terapia psihologică pentru a contribui semnificativ la scăderea valorilor glicemice și a anxietății.[10]

17.3.3. Consumul de alcool

Cele mai recente ghiduri spun că nu există un nivel sigur în ceea ce privește consumul de alcool. De aceea, persoanele cu DZ ar trebui instruite ca, atunci când aleg să consume băuturi ce conțin alcool, ar trebui să o facă în mod precaut și cu moderație, adică maxim o porție de alcool pe zi pentru femei și maxim 2 porții de alcool/zi pentru bărbați.[11]

Consumul de alcool la persoanele cu DZ se asociază cu o serie de riscuri, precum:

Hipoglicemie la pacienții tratați cu insulină sau secretagogi de tipul sulfonilureice sau glinide, scădere de glicemie care poate să apară tardiv, mecanismul fiind de inhibare a gluconeogenezei hepatice. Practic, se recomandă ca aportul de băuturi alcoolice să fie întotdeauna combinat cu alimente care conțin glucide, dar și evitarea efortului fizic intens după consum;[12]

Hiperglicemie: consumul cronic sau excesiv de alcool, mai ales al băuturilor dulci (lichior, cocktail cu sucuri) poate duce la creșterea glicemiei și surplus ponderal. Pentru băuturile alcoolice cu conținut de glucide se recomandă calculul glucidelor pentru a putea ajusta corect doza de insulină;[13]

Hipertrigliceridemie, hepatopatii, inclusiv steatoză hepatică asociată disfuncției metabolice;[14]

Semnele de hipoglicemie (tulburări de vorbire, amețeli, confuzie) pot fi confundate de multe ori cu intoxicația alcoolică, ceea ce poate duce la un diagnostic și tratament întârziat;

Disfuncție autonomă și afectare cognitivă, ceea ce poate crește riscul de accidentări sau pierdere a stării de conștiență în caz de hipoglicemie severă.

În practica de zi cu zi este necesară educarea pacientului în ceea ce privește efectele acute și cronice ale consumului de alcool, sublinierea importanței monitorizării frecvente a glicemiei, dar și limitarea consumului doar în anumite situații, alături de alimentație corespunzătoare. Pentru pacienții cu istoric de consum abuziv de alcool, depresie sau afecțiuni hepatice se recomandă abstinența totală.

17.3.4. Fumatul

Fumatul activ și pasiv este un factor de risc major, adesea subevaluat, în apariția și progresia DZ tip 2, a complicațiilor micro- și macrovasculare, dar și a mortalității generale și cardiovasculare.[15]

Din punct de vedere fiziologic, fumatul determină:

- **Creșterea stresului oxidativ** și activarea căilor inflamatorii (IL-6, TNF-α), care interferă cu semnalizarea insulinică în țesutul muscular și adipos;
- **Alterarea funcției celulelor β pancreatice**, contribuind suplimentar la disfuncția secreției de insulină;[16]
- **Stimularea eliberării de catecolamine și cortizol**, care interferă cu acțiunea insulinei și favorizează creșterea glicemiei;[17]
- **Vasoconstricție și disfuncție endotelială**, accentuate de hiperglicemie și dislipidemie.

Nicotina interferă cu metabolismul lipidic și glucidic, fapt ce duce la creșterea nivelului de trigliceride și acizi grași liberi, cu impact negativ asupra sensibilității la insulină.

Datele epidemiologice arată că riscul de apariție a DZ2 este semnificativ mai mare la fumătorii activi comparativ cu nefumătorii (cu un risc relativ estimat între 1,3 și 1,6), în timp ce renunțarea la fumat reduce treptat acest risc în decurs de 5–10 ani.[18] Totuși, studiile arată că uneori renunțarea la fumat poate fi însoțită de o creștere tranzitorie în greutate și a riscului de creștere glicemică, ceea ce necesită o abordare nutrițională și comportamentală integrată.[19]

Fumatul pasiv este, de asemenea, asociat cu un risc crescut de DZ2, în special în cazul expunerii cronice la domiciliu sau la locul de muncă, ceea ce subliniază importanța intervențiilor la nivel de familie și comunitate.

Legat de complicațiile diabetului, fumatul favorizează progresia nefropatiei diabetice, poate crește rata de excreție a albuminei urinare, scăzând astfel rata de filtrare glomerulară. De asemenea,

fumatul poate crește riscul de retinopatie și neuropatie diabetică și poate dubla riscul de evenimente cardiovasculare majore**,** precum infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral.[20]

În practica de zi cu zi recomandăm renunțarea la fumat ca o componentă esențială a planului terapeutic individualizat la persoanele cu diabet, însoțită de consiliere comportamentală, intervenții farmacologice și monitorizarea atentă a greutății și controlului glicemic post-sevrare.

E nevoie de o abordare proactivă din partea tuturor profesioniștilor din sănătate, pentru a introduce screeningul activ al consumului de tutun la fiecare vizită, includerea mesajului antifumat în educația terapeutică și colaborarea interprofesională pentru susținerea pacientului în procesul de renunțare.[21]

Bibliografie:

1. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. Lancet Lond Engl. 1999 Oct 23;354(9188):1435–9.
2. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Jan 22;105(3):1044–9.
3. Resnick HE, Redline S, Shahar E, Gilpin A, Newman A, Walter R, et al. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. Diabetes Care. 2003 Mar;26(3):702–9.
4. Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. Chest. 2010 Jan;137(1):95–101.
5. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care. 2010 Feb;33(2):414–20.
6. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. PLoS Med. 2004 Dec;1(3):e62.
7. Irish LA, Kline CE, Gunn HE, Buysse DJ, Hall MH. The role of sleep hygiene in promoting public health: A review of empirical evidence. Sleep Med Rev. 2015 Aug;22:23–36.
8. Hackett RA, Steptoe A. Type 2 diabetes mellitus and psychological stress - a modifiable risk factor. Nat Rev Endocrinol. 2017 Sep;13(9):547–60.
9. Fisher L, Mullan JT, Arean P, Glasgow RE, Hessler D, Masharani U. Diabetes distress but not clinical depression or depressive symptoms is associated with glycemic control in both cross-sectional and longitudinal analyses. Diabetes Care. 2010 Jan;33(1):23–8.
10. Powers MA, Bardsley J, Cypress M, Duker P, Funnell MM, Fischl AH, et al. Diabetes Self-Management Education and Support in Type 2 Diabetes: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. J Acad Nutr Diet. 2015 Aug;115(8):1323–34.
11. Alcohol and Diabetes | ADA [Internet]. [cited 2025 Jul 14]. Available from: https://diabetes.org/health-wellness/alcohol-and-diabetes
12. Oba-Yamamoto C, Takeuchi J, Nakamura A, Takikawa R, Ozaki A, Nomoto H, et al. Combination of alcohol and glucose consumption as a risk to induce reactive hypoglycemia. J Diabetes Investig. 2021 Apr;12(4):651–7.
13. Arif AA, Rohrer JE. Patterns of alcohol drinking and its association with obesity: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. BMC Public Health. 2005 Dec 5;5:126.
14. Duell PB, Welty FK, Miller M, Chait A, Hammond G, Ahmad Z, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2022 Jun;42(6):e168–85.
15. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2007 Dec 12;298(22):2654–64.

16. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014 Mar;34(3):509–15.
17. Eliasson B. Cigarette smoking and diabetes. Prog Cardiovasc Dis. 2003;45(5):405–13.
18. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB, Wu T. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Dec;3(12):958–67.
19. Clair C, Rigotti NA, Porneala B, Fox CS, D'Agostino RB, Pencina MJ, et al. Association of smoking cessation and weight change with cardiovascular disease among adults with and without diabetes. JAMA. 2013 Mar 13;309(10):1014–21.
20. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. Smoking and diabetes. Diabetes Care. 1999 Nov;22(11):1887–98.
21. Tonstad S. Cigarette smoking, smoking cessation, and diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2009 Jul;85(1):4–13.

Secțiunea 18. Managementul Farmacologic

Capitolul 18.1. Terapia cu insulină

Bogdan Timar

18.1.1. Fundamentele terapiei cu insulină

Terapia cu insulină constituie cea mai veche, dar și cea mai versatilă intervenție terapeutică din arsenalul diabetologiei moderne. În diabetul zaharat de tip 1 (DZ1), terapia cu insulină este indispensabilă pentru substituirea secreției endogene absente, determinată de destrucția autoimună a celulelor β pancreatice. În diabetul zaharat de tip 2 (DZ2), administrarea de insulină devine necesară pentru a compensa declinul progresiv al funcției β-celulare și pentru a depăși rezistența periferică la insulină atunci când tratamentele non-insulinice nu mai sunt suficiente pentru atingerea țintelor glicemice. De asemenea, terapia cu insulină este indicată în context de stres metabolic acut, infecții sau intervenții chirurgicale, precum și în timpul sarcinii, unde joacă un rol esențial în menținerea euglicemiei materne și în protecția fătului. Diferențele fundamentale comparativ cu deceniile trecute nu mai țin de oportunitatea utilizării insulinei, ci de modurile în care aceasta este adaptată nevoilor individuale ale fiecărui pacient. Progresele semnificative din farmacologia analogilor de insulină, introducerea monitorizării continue a glicemiei (CGM), dezvoltarea stilourilor inteligente și a sistemelor automate de administrare a insulinei fac posibilă, în prezent, o reproducere mult mai fidelă a fiziologiei secreției de insulină și o creștere considerabilă a siguranței terapeutice.[1]

18.1.2. Bazele fiziologice ale terapiei cu insulină

18.1.2.1. Fiziologia celulelor β pancreatice

Celulele β pancreatice secretă insulină într-un model bifazic: o primă fază rapidă, atenuează creșterea inițială postprandială, urmată de o fază secundară, care controlează absorbția continuă a nutrienților și producția hepatică de glucoză. În perioadele dintre mese și pe timpul nopții, secreția bazală, constantă și scăzută, limitează gluconeogeneza hepatică și ketogeneza.

În DZ1, distrugerea autoimună a celulelor β pancreatice duce la un deficit absolut al insulinei endogene și astfel elimină ambele faze de secreției. În DZ2, insuficiența progresivă a celulelor β pancreatice, cauzată de glucotoxicitate, lipotoxicitate și inflamația cronică a insulelor Langerhans, afectează inițial secreția rapidă de insulină, iar ulterior reduce producția bazală, concomitent cu creșterea cererii induse de rezistența periferică la insulină. Astfel, terapia cu insulină urmărește să înlocuiască secreția bazală și să acopere nevoile postprandiale, menținând în același timp un risc scăzut de hipoglicemie.[2-5]

18.1.2.2. Fiziologia circulației portale și limitările administrării subcutanate de insulină

Insulina endogenă este secretată preponderent în circulația portală, astfel încât ficatul este expus la concentrații mai ridicate de insulină comparativ cu mușchii sau țesutul adipos. Administrarea subcutanată de insulină modifică această distribuție, inversând raportul normal (periferic > portal), ceea ce determină o expunere hepatică insuficientă la insulină, chiar și atunci când nivelurile periferice sunt comparabile. Consecințele clinice includ o captare periferică crescută a glucozei și o supresie hepatică directă mai redusă comparativ cu fiziologia normală, explicând, în parte, de ce necesarul bazal de insulină poate părea mai ridicat decât cel anticipat și de ce hiperglicemia à jeun poate persista fără o acoperire bazală adecvată.

18.1.2.3. Obiective de farmacodinamie

Terapia eficientă cu insulină urmărește reproducerea fiziologiei naturale, prin menținerea supresiei bazale a glicemiei à jeun și a ketogenezei, prin creșterea postprandială a insulinei sincronizată cu absorbția carbohidraților și prin ajustarea dozelor pentru a compensa fluctuațiile glicemice. Siguranța acestei abordări depinde de o dozare precisă, de administrarea la timp a aportului de carbohidrați și ideal, de utilizarea CGM pentru feedback adaptativ.[1]

18.1.3. Preparate de insulină

18.1.3.1. Insulina umană și insulina NPH

Insulina umană, cum sunt Insulina Regular (solubilă) și Neutral Protamine Hagedorn (NPH - izofan), este disponibilă pe scară largă și are un cost redus. Insulina umană este un preparat biologic, cu o structură moleculară identică cu insulina umană și care este produsă prin procesul de recombinare genetică a culturilor de bacterii (de regulă E. coli sau Saccharomyces cerevisiae), care sunt programate să producă insulină. În procesul de producție, secvența genei pentru insulina umană se adaptează pentru expresie în organismul gazdă, gena rezultată fiind inserată într-un vector (plasmid), alături de elemente care asigură transcrierea în genomul bacteriilor gazdă. Cultura astfel rezultată este crescută în bioreactoare de dimensiuni mari, în condiții controlate (pentru pH, temperatură, oxigen, substrat nutritiv) pentru a produce cantități mari din proteina programată (insulină). Din punct de vedere al strategiei de expresie a moleculei inițiale, există două abordări curente, folosite la scară largă: fie gazda produce proinsulină iar după recoltare se aplică tripsină și carboxipeptidază B pentru a înlătura peptidul-C și a elibera insulina în structura moleculară finală fie lanțurile A și B sunt produse separat, apoi sunt îmbinate și oxidate controlat pentru a forma cele trei punți disulfidice caracteristice (două inter-lanț și una intra-lanț).

Insulina NPH (Neutral Protamin Hagedorn) a fost dezvoltată ca o primă modificare (inițial a insulinelor porcine și bovine, ulterior a insulinei umane) ce a avut drept scop prelungirea absorbției și acțiunii insulinei, generând astfel un prim preparat ce putea fi utilizat pentru necesarul interprandial și nocturn de insulină, reducând astfel numărul de injecții de insulină necesare față de utilizarea doar a insulinelor regular și permițând o primă flexibilizare a orarului meselor. Obținerea insulinei NPH se realizează punând insulina umană sau cea de origine animală într-un mediu de reacție la pH neutru cu zincul (care stabilizează hexamerii) și protamina (o proteină bazică, inițial obținută din surse animale - *salmonidae* - ulterior obținută prin variante de semisinteză), respectând un raport stoechiometric între insulină și protamină, astfel încât insulina să fie parțial complexată în microcristale uniforme. Se obține astfel o suspensie fină, de aspect lăptos (insulina izofană) ce trebuie resuspendată înainte de fiecare administrare (prin 10-20 rulări lente ale cartușului; agitarea bruscă nu este recomandată, putând duce la degradarea moleculelor de insulină). **Insulina NPH nu poate fi administrată intravenos**. Complexul protamină-zinc astfel format prelungește acțiunea insulinei deoarece cristalele astfel formate se dizolvă lent în spațiul celular subcutanat, generând o absorbție întârziată, cu un vârf la 4-8 ore și o durată totală de acțiune de 12 până la 18 ore. Această farmacocinetică duce la necesitatea administrării insulinei NPH de regulă de două ori pe zi.

Înainte de posibilitatea de biosinteză prin tehnica de ADN recombinat a insulinei, au fost utilizate preparate de insulină porcină sau bovină, preparate care produceau un efect biologic similar insulinei umane, dar care, din cauza diferențelor structurale și a prezenței impurităților proteice (proinsulină, peptide pancreatice) puteau produce imunogenicitate ce creșteau riscul de alergii, lipoatrofie la locul injecției și de producție de anticorpi anti-insulină, cu inactivarea unei părți din insulina injectată, scăzându-i astfel potența. Insulina porcină diferă printr-un singur aminoacid față de insulina umană (în poziția B30 găsindu-se alanină în loc de treonină) iar insulina bovină diferă prin trei aminoacizi (A8 alanină în loc de treonină, A10 valină în loc de izoleucină și B30 alanină în loc de

treonină). Insulinele de origine porcină și bovină au fost utilizate în principal până la sfârșitul anilor 70, când apar insulinele umane semisintetice – insuline cu secvența aminoacizilor identică cu insulina umană, obținute prin conversia enzimatică a insulinei porcine la secvența umană.[6-8]

18.1.3.2. Analogii de insulină

Analogii de insulină reprezintă preparate modificate de insulină, în care secvența aminoacizilor și/sau formularea au fost adaptate pentru a influența comportamentul moleculei, inclusiv autoasocierea în dimeri și hexameri de insulină, modificarea fluxului sangvin capilar în teritoriul peri-injecțional și legarea de albumină a moleculei de insulină. Aceste modificări permit fie un debut de acțiune mai rapid și o perioadă de acțiune mai scurtă, ceea ce le face ideale pentru acoperirea necesităților postprandiale, fie, în cazul analogilor de insulină bazală, profiluri mai uniforme sau mai prelungite de acțiune, reducând variabilitatea glicemică și frecvența episoadelor de hipoglicemie, în timp ce mențin niveluri echivalente ale HbA1c comparativ cu insulina umană tradițională. Modificările structurale și consecințele farmacodinamice ale analogilor de insulină sunt prezentate în tabelul 18.1.1.[2-5]

Tabelul 18.1.1. Ingineria structurală a analogilor de insulină

	Tip de insulină	**Modificări moleculare**	**Conceptul de inginerie**	**Consecințe farmacodinamice**
Analogi Rapizi de insulină	Lispro (Humalog)	Inversiune a aminoacizilor (AA) B28 Pro ↔ B29 Lys	Reducerea tendinței de autoasociere a monomerilor	Debut și vârf de acțiune mai precoce comparativ cu insulina umană regular
	Aspart (Novorapid)	Substituția AA B28 Pro→Asp	Prevenirea formării hexamerilor prin efect steric	Debut mai rapid comparativ cu insulina umană
	Glulisine (Apidra)	Substituții B3 Asn→Lys și B29 Lys→Glu	Scăderea stabilității dimerilor și hexamerilor	Debut rapid și durată de acțiune mai scurtă
Analogi rapizi de generația a doua	Faster aspart (FIASP)	Insulină aspart cu niacinamidă și L-arginină în excipienți	Niacinamida crește fluxul sangvin periinjecțional și facilitează disocierea hexamerilor in dimeri; L-arginina stabilizează soluția injectabilă	Control postprandial mai precoce; durată totală similară
	Ultra-rapid lispro (Lyumjev)	Insulină lispro cu citrat și treprostinil în excipienți	Treprostinilul produce vasodilatație locală, citratul crește permeabilitatea endotelială	Cel mai timpuriu debut dintre tipurile de insulină injectabile.
Analogi bazali	Glargin U100 (Lantus/Abasaglar)	Substituție A21 Asn→Gly; adăugare Arg B31–B32	Modificarea solubilității în funcție de pH → precipitare subcutanată	Profil de acțiune plat, de aproximativ 24h
	Detemir (Levemir)	Acilare cu acid miristic (C14) la B29 Lys	Legare reversibilă de albumină plasmatică	Acțiune prelungită; Durata de acțiune dependentă de doză
Analogi bazali de generația a 2-a	Glargin U300 (Toujeo)	Identic structural cu Glargin U100, dar cu o concentrație triplă	Volum de injectare mai mic și redizolvare mai lentă	Acțiune mai uniformă și mai prelungită; risc scăzut de hipoglicemie nocturnă
	Degludec (Tresiba)	Deleție B30 Thr; adăugare B29 Lys–(γ-Glu)–C16	Formarea de lanțuri multihexamerice și	acțiune >42 h; variabilitate extrem de redusă

			legare extensivă de albumină	
Insulină inhalatorie	Insulină cu administrare inhalatorie (Afrezza)	Microparticule cu formulă Technosphere	Absorbție pulmonară ultra-rapidă	Debut ultra-rapid; poate produce tuse; necesită monitorizarea funcției pulmonare (FEV1)

18.1.3.3. Administrarea prandială de insulină

Insulina Regular se caracterizează printr-o rată de disociere a hexamerilor limitată, ceea ce determină un debut al acțiunii la aproximativ 30–45 de minute. Din acest motiv, doza se administrează cu aproximativ 20-30 de minute înainte de masă, iar profilul său farmacodinamic implică un risc tardiv de hipoglicemie postprandială.[2-6, 8]

Analogii rapizi de insulină, precum lispro, aspart și glulisin, au fost concepuți pentru a reproduce mai fidel secreția de insulină endogenă postprandială. Aceștia au un debut rapid, între 10 și 20 de minute, ating un vârf de acțiune între 1 și 3 ore și au o durată totală de acțiune 3–5 ore, permițând administrarea imediat înainte de masă și o acoperire mai precisă a creșterii glicemice postprandiale.[8-10]

Formulele ultrarapide, cum sunt aspart-ultrarapid sau lispro-ultrarapid, oferă un debut extrem de precoce, între 5 și 10 minute, cu o acțiune timpurie mai intensă. Acestea sunt deosebit de utile pentru mese cu aport imprevizibil de glucide ori cu indice glicemic ridicat, permițând injectarea insulinei nu doar înainte de masă ci și imediat după finalizarea mesei, crescând astfel flexibilitatea orarului și cantității meselor pacientului.[8-10]

18.1.3.4. Administrarea de insulină bazală

Insulina NPH prezintă un debut al acțiunii la 1–2 ore, atingând un vârf între 4 și 8 ore și o durată totală de acțiune de 12–18 ore. Din acest motiv, este adesea administrată de două ori pe zi și se asociază cu un risc crescut de hipoglicemie nocturnă.[2-7]

Glargin U100 oferă un profil relativ constant pe parcursul a aproximativ 24 de ore, permițând administrarea o singură dată pe zi, ceea ce simplifică regimul terapeutic.[11,12]

Detemir are o durată de acțiune de 12–24 de ore, dependentă de doză, și poate necesita administrarea de două ori pe zi la doze mai mici pentru a asigura acoperirea completă a perioadei bazale. De regulă, la pacienții cu DZ 1 se administrează de două ori pe zi, la pacienții cu DZ 2 fiind de cele mai multe ori suficientă o administrare zilnică.[6,13,14]

Degludec, disponibil atât în formulări U100, cât și U200, se caracterizează printr-o durată de acțiune de peste 42 de ore și o variabilitate extrem de scăzută, oferind astfel o flexibilitate crescută în stabilirea intervalului de dozare.[4,5,11,12,14,15-17]

Glargin U300 are un profil mai constant și mai lung, de aproximativ 28 de ore, asociat cu un risc redus de hipoglicemie nocturnă, deși este necesară, în general, o doză ușor mai crescută comparativ cu Glargin U100.[17,18]

18.1.3.5. Formule concentrate, premixate și inhalatorii

Formulele concentrate includ U200 Lispro și U200 Degludec, care permit administrarea unui volum mai mic de insulină, menținând echivalența unitară cu U100 din aceeași moleculă. Insulina U500 regular (indisponibilă în România) este utilizată pentru doze zilnice totale mai mari de 200 U/zi și se comportă ca un bolus bazal combinat într-o singură injecție; în acest caz, este recomandată folosirea dispozitivelor dedicate.[17,19]

Printre formulările premixate se numără insulina umană 70/30 și analogii 70/30, 75/25 și 50/50, care combină fracțiuni rapid protaminat și rapid liber, oferind o acoperire simultană bazală și postprandială.

Insulina Technosphere inhalatorie reprezintă o opțiune prandială ultra-rapidă; înainte de inițiere se recomandă evaluarea spirometriei și monitorizarea periodică a FEV1, fiind contraindicată în cazul bolilor pulmonare cronice.[20-22]

18.1.3.6. Farmacocinetica și farmacodinamia insulinei

Absorbția insulinei este influențată de mai mulți factori legați de locul și tehnica injectării. În ceea ce privește regiunea corporală, abdomenul permite cea mai rapidă absorbție, urmat de brat, coapsă și, în final, fesă. Adâncimea injectării joacă, de asemenea, un rol important; administrarea intramusculară trebuie evitată, deoarece modifică semnificativ farmacocinetica insulinei. Alți factori care influențează absorbția includ temperatura locală, activitatea fizică și prezența lipodistrofiei. Rotația injecțiilor în cadrul aceleiași regiuni corporale contribuie la reducerea variabilității, iar utilizarea acelor scurte, de 4–6 mm, minimizează riscul administrării intramusculare la majoritatea adulților. Proprietățile farmacodinamiei preparatelor de insulină sunt prezentate în tabelul 18.1.2.

Tabelul 18.1.2. Profilul farmacodinamiei preparatelor de insulină

Tip de insulină	**Debutul acțiunii**	**Vârf de acțiune**	**Durată**	**Observații**
Insulina umană	30–45 min	2–4 h	6–8 h	Administrare cu 30min înainte de masă
Analogi rapizi (lispro/aspart/glulisin)	10–20 min	1–3 h	3–5 h	Administrare cu 15 – 0 min înainte de masă
Analogi ultra-rapizi (faster aspart/ ultra-rapid lispro)	5–10 min	~1 h	3–5 h	Administrare în momentul mesei sau imediat după finalizarea mesei
NPH	1–2 h	4–8 h	12–18 h	Administrare în 2 prize zilnice; risc crescut de hipoglicemie nocturnă
Glargin U100	1–2 h	Minimal	~ 24 h	O priză zilnică
Detemir	1–2 h	Minimal	12–24 h	Administrare în 1/2 prize zilnice
Degludec U100/U200	1–2 h	Absent	> 42 h	Variabilitate foarte scăzută
Glargin U300	3–4 h	Absent	28–36 h	Profil mai plat comparativ cu U100

18.1.4. Utilizarea insulinei în practica clinică

18.1.4.1. Diabetul zaharat tip 1

La pacienții cu DZ1, regimul standard de terapie se bazează pe abordarea bazal-bolus, utilizând analogi rapizi sau ultra-rapizi pentru acoperirea hiperglicemiei postprandiale și o insulină bazală de durată lungă sau ultra-lungă sau administrarea de insulină rapidă/ultra-rapidă prin infuzie subcutană continuă de insulină (pompă de insulină).

Orientativ, fără a fi o regulă general valabilă, de cele mai multe ori doza **inițială** totală zilnică de insulină este de aproximativ 0,4-0,6 U/kg/zi, cu ajustări individualizate: mai scăzută în perioada de „faza de lună de miere” sau la persoanele vârstnice și mai mare în pubertate sau în episoade de stres fiziologic sau boală acută. Această doză se împarte aproximativ în proporție de 50% pentru insulină bazală și 50% pentru bolusul prandial. Pentru stabilirea bolusurilor de insulină la un pacient cu control

glicemic bun, pot fi utilizați doi indicatori: raportul insulină/carbohidrați (care arată câți carbohidrați sunt metabolizați de o unitate de insulină) respectiv factorul de corecție a glicemiei (care arată cu cât scade glicemia o unitate de insulină). Acești doi indicatori sunt particularizați și individualizați pentru fiecare pacient în parte, existând o importantă eterogenitate generată de caracteristicile fiziologice și patologice ale pacientului.[9, 20, 23-28]

Exemplificări practice a utilizării indicelui insulină/carbohidrați (I/C) și a factorului de corecție a glicemiei (FC):

- Un pacient care utilizează bolusuri de analog rapid de insulină, are ținta glicemiilor între 100-120 mg/dL, I/C = 10 g carbohidrați/U și FC = 30 mg/dL/U și are o glicemie preprandială de 200 mg/dL. La masă, urmează să consume 40 g de carbohidrați.
- Pentru metabolizarea carbohidraților de la masă are nevoie de 40/10 = 4 U insulină (obținut prin împărțirea numărului de carbohidrați de la masă la raportul I/C)
- Pentru a scădea valoarea glicemiei de la 200 mg/dL la ținta de 100-120 mg/dL (pentru exemplificare vom alege ținta de 110 mg/dL) va avea nevoie de suplimentarea dozei de insulină cu (200-110)/30 = 3 U insulină (se obține împărțind scăderea dorită a glicemiei la FC)
- În total, pacientul își va administra înainte de masă 4+3=7 U analog rapid de insulină
- Un pacient care utilizează bolusuri de analog rapid de insulină, are ținta glicemiilor între 120-140 mg/dL, I/C=15 g carbohidrați/U, FC=50 mg/dL și are o glicemie preprandială de 80 mg/dL. La masă urmează să consume 60 g de carbohidrați
- Pentru metabolizarea carbohidraților de la masă are nevoie de 60/15 = 4 U insulină (obținut prin împărțirea numărului de carbohidrați de la masă la raportul I/C)
- Pentru a ridica valoarea glicemiei de la 80 mg/dL la ținta de 120-140 mg/dL (vom alege pentru exemplificare valoarea de 130 mg/dL) va avea nevoie de reducerea dozei de insulină cu (80-130)/50 = -1 U insulină (se obține se obține împărțind creșterea dorită a glicemiei la FC)
- În total, pacientul își va administra înainte de masă 4-1=3 U analog rapid de insulină.

Orientativ, fără a fi o regulă general valabilă, primul calcul al I/C și al FC, la un pacient cu DZ tip 1 **bine controlat din punct de vedere metabolic**, poate fi realizat cu ajutorul următoarelor formule (după utilizarea inițială, cei doi parametrii vor fi ajustați pentru fiecare pacient în parte, în funcție de răspunsul individual):

- Raportul I/C inițial = 500/doza totală zilnică de insulină (insulină bazală + total bolusuri zilnice)
- Factorul de corecție (FC) inițial = 1800/doza zilnică de insulină (insulină bazală + total bolusuri zilnice)

18.1.4.2. Diabetul zaharat tip 2

Inițierea terapiei cu insulină în DZ2 este luată în considerare în mai multe situații clinice: hiperglicemie simptomatică manifestată prin poliurie sau pierdere în greutate, valori ale HbA1c ≥10–11%, prezența cetonuriei sau eșecul terapiei cu agenți orali, GLP-1 RA sau inhibitori SGLT2. În anumite cazuri, insulinoterapia temporară poate fi utilizată pentru a inversa fenomenul de glucotoxicitate.[29-31]

Regimul bazal unic, presupune inițierea tratamentului cu insulină bazală, la o doză inițială de aproximativ 10U (sau 0,1-0,2 U/kg corp), administrată o dată pe zi. Doza se poate titra gradual, cu creșteri sau scăderi, de regulă a câte două unități, de regulă din 3 în 3 zile (sau 5 în 5 zile în cazul insulinei Degludec), până la atingerea unei glicemii à jeun țintă, de regulă între 90 – 130 mg/dL, evitându-se hipoglicemia nocturnă. Dacă HbA1c rămâne crescută peste valoarea țintă, deși glicemia à jeun este corect controlată, este necesară abordarea creșterilor glicemice postprandiale prin ajustarea tratamentului pre-prandial. Preferința este de a adăuga un agonist GLP-1; dacă acesta nu este disponibil sau nu este tolerat, se poate introduce insulină prandială, de obicei administrarea se face la masa principală (regim bazal-plus). Regimul bazal-plus poate evolua spre un regim bazal-bolus, prin adăugarea inițială a 4 unități (sau 0,1 U/kg) de analog rapid la masa principală, cu titrare ulterioară de

1–2 unități la fiecare 2–3 zile, pe baza valorilor glicemiei post-prandiale la 2 ore. Aceasta poate fi extinsă progresiv la celelalte mese, după necesitate.[29-33]

Se recomandă evitarea creșterea excesivă a dozei bazale: dozele bazale >0,5 U/kg/zi, cu HbA1c încă peste țintă, indică de obicei un deficit postprandial, ceea ce justifică adăugarea acoperirii prandiale sau a unui GLP-1 RA, mai degrabă decât creșterea suplimentară a dozei bazale. Adăugarea unui GLP-1 RA la regimurile cu insulină bazală poate îmbunătăți HbA1c, reducând riscul de hipoglicemie și creșterea ponderală comparativ cu trecerea directă la un regim bazal-bolus complet. Variantele cu raport fix, precum IDegLira sau iGlarLixi, simplifică administrarea, fiind eficiente în administrare o dată pe zi.[29-31]

18.1.4.3. Regimuri de insulinoterapie

18.1.4.3.1. Bazal-bolus

Acest regim este utilizat în mod obișnuit la pacienții cu DZ1 și la cei cu DZ2 care au mese variabile sau valori postprandiale ridicate. Principalul avantaj constă în caracterul său fiziologic și flexibil, permițând ajustări precise în funcție de aportul alimentar și compatibilitatea cu titrarea bazată pe CGM. Dezavantajele includ necesitatea unui număr mare de injecții zilnice și necesitatea unei educații intensive pentru pacient.[1]

18.1.4.3.2. Bazal-plus

Regimul bazal-plus este indicat pacienților cu DZ2 care au glicemia à jeun în țintă, dar HbA1c ridicat și o masă principală abundentă, previzibilă. Avantajele includ un număr redus de injecții, posibilitatea de intensificare graduală și un risc mai scăzut de hipoglicemie comparativ cu regimul bazal-bolus complet. Dezavantajele constau în faptul că alte vârfuri glicemice postprandiale pot rămâne neacoperite.[2-5]

18.1.4.3.3. Terapia cu insuline premixate

Formulele premixate sunt potrivite pentru pacienții care au mese regulate, în contextul unor resurse limitate, și care necesită un plan cu două injecții pe zi. Avantajele acestui regim includ simplitatea administrării și un efect puternic asupra glicemiei à jeun și postprandiale pentru două mese. Dezavantajele includ flexibilitatea redusă, risc de hipoglicemie dacă mesele sunt amânate și acoperire insuficientă pentru prânz în anumite situații.[2-5]

18.1.4.3.4. Administrarea prin infuzie subcutanată continuă de insulină (prin intermediul pompelor de insulină)

Terapia cu pompă de insulină este indicată la pacienții cu DZ, anumitor pacienți cu DZ2, femeilor însărcinate și persoanelor cu sensibilitate redusă la hipoglicemie. Avantajele includ posibilitatea de a programa profiluri bazale, administrarea de doze bazale temporare și bolusuri extinse; Pompele de insulină augmentate cu CGM automatizează dozele bazale și corecțiile, crescând TIR și reducând variabilitatea glicemică si riscul de apariție a episoadelor hipoglicemice.[25-28]

Contraindicațiile sau limitările includ costul și complexitatea dispozitivului, precum și riscul asociat disfuncției setului de perfuzie, care poate conduce la hiperglicemie marcată și cetoacidoză diabetică (CAD).[34-36]

18.1.5. Principiile administrării insulinei. Tehnica de injectare

18.1.5.1. Tehnica de injectare

Administrarea corectă a insulinei presupune alegerea dispozitivului și a acului potrivit, preferându-se stilourile cu ace de unică folosință de 4 mm (5–6 mm sunt acceptabile). Stilourile trebuie amorsate conform instrucțiunilor producătorului. În mod obișnuit, pentru insulina U100 se amorsează 1-2 unități, sau până în momentul în care se observă prima picătură de insulină curgând din ac.[11,12]

Alegerea locului de injectare influențează absorbția insulinei: cea mai rapidă absorbție este la nivelul abdomenului, urmat de coapsa laterală, brațul posterior superior și fesele sau șoldul superior. Rotația periodică și frecventă a locurilor de injectare într-un model organizat (de tip grilă) ajută la reducerea variabilității absorbției, menținând caracteristicile specifice ale fiecărei regiuni.

Unghiul și adâncimea injectării trebuie adaptate în funcție de lungimea acului și constituția pacientului: la majoritatea adulților, injecțiile cu ac de 4-6 mm se realizează perpendicular, fără pliu cutanat, în timp ce persoanele slabe și copiii necesită ridicarea unui pliu de piele pentru a evita administrarea intramusculară. Acul trebuie menținut cel puțin 10 secunde, chiar mai mult pentru doze mari sau produse concentrate, pentru a preveni scurgerile inverse. Evaluarea regulată a lipohipertrofiei și evitarea injectării în zonele afectate sunt esențiale; în cazul identificării lipohipertrofiei, zona trebuie evitată 3-6 luni de zile.

Pentru minimizarea durerii și a reacțiilor locale, insulina trebuie să fie la temperatura camerei, tegumentul uscat, tehnica blândă; alergiile persistente post-administrare necesită evaluare suplimentară.

18.1.5.2. Compatibilitatea preparatelor de insulină

În situații aparte, bine selecționate, insulina Regular (umană, solubilă) și NPH pot fi amestecate în aceeași seringă, întrucât prezintă o compatibilitate fizico-chimică dovedită. Amestecul trebuie realizat imediat înainte de administrare, respectând ordinea corectă — se aspiră mai întâi insulina Regular, urmată de NPH, pentru a evita contaminarea flaconului de insulină rapidă cu suspensia protaminată. În schimb, insulinele bazale moderne – Glargin (U100/U300), Degludec și Detemir – nu trebuie amestecate cu alte tipuri de insulină. Acestea au mecanisme proprii de prelungire a acțiunii (precipitare la pH neutru pentru Glargin, legare de albumină pentru Detemir, formare de multihexameri pentru Degludec) care ar fi alterate prin amestec, ducând la modificarea profilului farmacocinetic și risc de hipoglicemie imprevizibilă. În cazul analogilor ultra-rapizi (de exemplu, Faster Aspart sau Ultra-Rapid Lispro), compatibilitatea este determinată de instrucțiunile specifice fiecărui producător. În special pentru administrarea prin pompe de insulină, trebuie utilizate doar insulinele aprobate pentru acest scop, deoarece stabilitatea soluției și riscul de precipitare pot varia între produse.[2-20]

În situația necesității administrării intravenoase a insulinei (indiferent de modul de administrare: bolus, injectomat sau perfuzie) se va utiliza **doar** insulină Regular, umană, solubilă (Humulin R sau Actrapid). În situații excepționale, în care insulina Regular nu este disponibilă și există necesitatea administrării intravenoase a insulinei, poate fi utilizată ca înlocuitor doar insulina aspart (Novorapid) sau lispro (Humalog). **Nu este permisă administrarea pe cale intravenoasă a altor preparate de insulină.**[6, 8-10]

18.1.5.3. Momentul optim al administrării subcutane

Insulina Regular: se administrează cu aproximativ 30 de minute înainte de masă, pentru a sincroniza vârful de acțiune cu creșterea postprandială a glicemiei.[6,8]

Analogii rapizi (Aspart, Lispro, Glulisin): se injectează cu 0–15 minute înainte de masă.[8-10]

Analogii ultra-rapizi (Faster Aspart, Ultra-Rapid Lispro): pot fi administrați odată cu începerea mesei sau chiar la scurt timp după masă, oferind o flexibilitate suplimentară.[8-10, 20]

Pentru mesele hiperlipidice/hiperproteice, doza de insulină bolus se poate împărți (bolus dublu sau extins, la utilizatorii de pompă de insulină) pentru a acoperi întârzierea absorbției glucozei de către conținutul bogat lipidic/proteic al mesei.[23-28]

18.1.6. Considerații speciale ale tratamentului cu insulină

18.1.6.1. Conduita în perioadele de boală acută

În timpul episoadelor de boală intercurentă („sick days”), menținerea unei strategii corecte de administrare a insulinei este esențială pentru prevenirea decompensărilor metabolice severe, precum

cetoacidoza diabetică. Doza bazală de insulină nu trebuie omisă, chiar dacă aportul alimentar este redus sau absent. Nevoile de insulină pot fi chiar crescute în contextul stresului fiziologic indus de infecții, febră sau inflamație, datorită creșterii secreției de hormoni contraregulatori (cortizol, catecolamine, glucagon). În cazul pacienților tratați cu pompe de insulină sau regim bazal-bolus, se pot face ajustări temporare bazate pe valorile măsurate prin CGM sau pe valorile glicemiei capilare.[1,34-36]

La pacienții care nu utilizează CGM, valoarea glicemiei trebuie verificată la fiecare 2–4 ore, iar cetonele urinare sau serice trebuie determinate dacă valoarea glicemiei depășește 250 mg/dL ori dacă pacientul prezintă greață, vărsături sau dureri abdominale. Prezența cetoacidozei necesită internarea pacientului într-un serviciu medical specializat pentru tratament.[1]

Pacienții trebuie să solicite asistență medicală de urgență dacă apar vărsături persistente, imposibilitatea de a se hidrata oral, prezența cetoacidozei diabetice sau glicemii > 300 mg/dL nereceptive la corecții.

18.1.6.2. Pacienți spitalizați – cronici

La pacienții internați în secții cronice, se recomandă utilizarea unui regim bazal–bolus cu doze de corecție, în locul administrării exclusiv a insulinei cu acțiune rapidă, ajustată doar în funcție de valorile glicemice curente.

Doza zilnică totală inițială este, în general, de 0,3–0,5 U/kg/zi, ajustată la 0,2–0,3 U/kg/zi în cazul pacienților vârstnici, fragili sau cu boală cronică de rinichi.

18.1.6.3. Managementul perio-operator

În perioada peri-operatorie, insulina bazală se continuă pentru a preveni hiperglicemia și cetoza, ajustând dozele în funcție de durata postului alimentar și de riscul de hipoglicemie. De regula, se administrează 80–100% din doza obișnuită pentru insulina cu acțiune durată de acțiune prelungită (Degludec sau Glargin U300) respectiv 60–80% din doza de NPH administrată în seara precedentă intervenției.[2-5, 16-18]

Pentru procedurile de lungă durată, se recomandă perfuzia intravenoasă (ideal prin injectomat) cu insulină regular, cu menținerea glicemiei în intervalul 100–180 mg/dL. Administrarea insulinei prandiale se reia odată cu reluarea aportului alimentar, cu revenirea treptată la schema terapeutică uzuală.[6,8]

18.1.6.4. Insulinoterapia în sarcină

Insulina rămâne tratamentul de primă linie atât pentru diabetul pregestațional, cât și pentru cel gestațional. Se recomandă utilizarea analogilor rapizi (lispro sau aspart) administrați prin pompă de insulină. În situația în care administrarea prin pompă de insulină nu este disponibilă sau nu este acceptată de către pacientă, se pot utiliza insuline cu durată lungă de acțiune (aprobate pentru utilizare în timpul sarcinii sunt insulinele Detemir și NPH), respectiv se preferă analogii rapizi aprobați pentru bolusuri (Lispro sau Aspart). Insulina Degludec este investigată pentru a fi aprobată pentru utilizare în timpul sarcinii, la momentul redactării tratatului (Octombrie 2025) neavând aprobare explicită, conform rezumatului caracteristicilor produsului.[14,37,38,39,40]

18.1.7. Concluzii

Insulinoterapia rămâne componenta fundamentală în managementul DZ1 și esențială în tratamentul multor pacienți cu DZ2. Alegerea tipului de insulină, momentul inițierii și strategia de titrare trebuie individualizate, având în vedere profilul farmacodinamic al fiecărui preparat, riscul de hipoglicemie și stilul de viață al pacientului. Utilizarea tehnologiilor moderne - inclusiv a monitorizării continue a glicemiei și a sistemelor automate de administrare a insulinei - permite un control glicemic mai sigur și mai stabil. O abordare bazată pe precizie, simplitate și educație continuă consolidează rolul insulinei ca terapie eficientă și sustenabilă în practica clinică modernă

Bibliografie:

1. Battelino T, et al. Clinical targets for CGM data interpretation. Diabetes Care. 2019;42(8):1593-1603.
2. Seaquist ER, et al. Hypoglycemia and diabetes: ADA statement. Diabetes Care. 2013;36(5):1384-1395.
3. Heller SR, et al. Severe hypoglycaemia epidemiology and prevention. Diabet Med. 2020;37(12):1908-1916.
4. Bergenstal RM, et al. Degludec vs glargine: nocturnal hypoglycaemia reduction. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(8):601-610.
5. SWITCH 1/2 Investigators. Hypoglycaemia comparisons. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(10):749-761.
6. Owens DR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of basal insulin analogues. Diabetes Ther. 2020;11(4):813-826.
7. Frid AH, et al. New insulin delivery recommendations: injection technique. Mayo Clin Proc. 2016;91(9):1231-1255.
8. Bode BW, et al. Insulin aspart vs regular: meta-analysis of postprandial control. Diabetes Care. 2001;24(11):1901-1905.
9. Klaff LJ, et al. Ultra-rapid lispro: clinical evidence. Diabetes Ther. 2020;11(4):941-955.
10. Bowering K, et al. Faster aspart in T1D/T2D (ONSET program). Diabetes Ther. 2017;8(3):627-641.
11. Becker RH, Dahmen R. Insulin glargine: formulation and PK/PD. Diabetes Care. 2007;30(1):42-47.
12. Riddle MC, et al. EDITION program results (glargine U300). Diabetes Care. 2014;37(10):2755-2762.
13. Lane WS, et al. Practical management of U-500 insulin. Clin Diabetes. 2018;36(3):209-216.
14. Mathiesen ER, et al. Detemir vs NPH in pregnancy. Obstet Gynecol. 2012;119(2 Pt 1):417-426.
15. Heise T, et al. Insulin degludec: ultra-long action and variability. Diabetes Obes Metab. 2012;14(10):859-864.
16. DEVOTE Study Group. Cardiovascular outcomes and hypoglycaemia. N Engl J Med. 2017;377:723-732.
17. Rosenstock J, et al. BRIGHT: U300 vs degludec. Diabetes Care. 2018;41(10):2147-2154.
18. Ritzel R, et al. Insulin glargine 300 vs 100 U/mL: pharmacology. Diabetes Care. 2014;37(8):2315-2323.
19. Eby EL, et al. U-500 regular insulin: clinical use and dosing. Endocr Pract. 2014;20(7):715-726.
20. Heise T, et al. Ultra-rapid insulins for prandial control: pharmacology and clinical outcomes. Diabetes Obes Metab. 2020;22(8):1339-1356.
21. Hood RC, et al. Inhaled technosphere insulin: efficacy and safety. Diabetes Technol Ther. 2015;17(3):169-175.
22. Peters AL, et al. Inhaled insulin—patient selection and monitoring. Diabetes Care. 2016;39(11):1981-1988.
23. Brown SA, et al. AID in adults with T1D: RCT. N Engl J Med. 2019;381:1707-1719.
24. Tauschmann M, et al. Closed-loop in children and adolescents. N Engl J Med. 2018;379:1487-1497.
25. Boughton CK, et al. Hybrid closed-loop in T1D across ages. Lancet Digit Health. 2019;1:e17-e25.

26. Breton MD, et al. Control-IQ pivotal trial. Diabetes Technol Ther. 2020;22(3):178-187.
27. Ware J, et al. CamAPS FX during pregnancy with T1D. N Engl J Med. 2023;389:178-189.
28. Lum JW, et al. AID in youth: meta-analysis. Pediatr Diabetes. 2021;22(3):331-343.
29. Dungan KM, et al. Insulin + GLP-1 RA vs basal–bolus: meta-analysis. Lancet. 2014;384:2228-2234.
30. Billings LK, et al. IDegLira vs basal–bolus in T2D. JAMA. 2018;319(9):905-917.
31. Rosenstock J, et al. iGlarLixi vs basal–bolus. Diabetes Care. 2016;39(11):1972-1980.
32. Riddle MC, et al. Treat-to-Target basal insulin titration. Diabetes Care. 2003;26(11):3080-3086.
33. Blonde L, et al. Basal insulin initiation and titration algorithms. Clin Diabetes. 2017;35(3):131-143.
34. Kitabchi AE, et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care. 2009;32:1335-1343.
35. Fayfman M, et al. DKA management updates. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(5):dgaa127.
36. Wolfsdorf JI, et al. ISPAD DKA/HHS guidelines. Pediatr Diabetes. 2018;19(Suppl 27):155-177.
37. Feig DS, et al. Diabetes in pregnancy: guideline update. CMAJ. 2018;190:E734-E742.
38. Kitzmiller JL, et al. Managing pregestational diabetes. Endocrine. 2018;60:1-13.
39. Pollex E, et al. Glargine safety in pregnancy: systematic review. Diabetes Res Clin Pract. 2011;93(1):17-26.
40. McCance DR, et al. CGM in pregnancy improves outcomes. N Engl J Med. 2017;377:1593-1602.

Capitolul 18.2. Metforminul

Simona Cernea

18.2.1. Introducere

Metforminul (1,1-dimetilbiguanida) aparține clasei biguanidelor, fiind principalul reprezentant al acesteia, utilizat de aproape 70 de ani pentru tratamentul diabetului zaharat.

Din punct de vedere istoric, dezvoltarea metforminului ca agent terapeutic antihiperglicemiant poate fi legată de utilizarea plantei *Galega officinalis* pentru tratarea simptomelor asociate diabetului zaharat în secolul al XVIII-lea în Europa și a cărei analiză chimică efectuată la mijlocul secolului XIX a condus la identificarea guanidinei.[1] Ulterior, a fost sintetizată biguanida din două molecule de guanidină, ce a stat la baza sintezei dimetilbiguanidei (metformin) în 1922.[1] În decada a treia a secolului trecut a fost identificat efectul de reducere a glicemiei al metformiului și al altor biguanide, însă dezvoltarea lor a fost practic abandonată din cauza toxicității, iar interesul pentru clasa biguanidelor a revenit în anii 1940 când a fost observat efectul de reducere a glucozei sanguine al proguanilului, un agent antimalaric derivat din guanidină.[1] În 1949-50 dimetilbiguanidul (flumamin) a fost utilizat pentru tratamentul gripei în Filipine și s-a raportat efectul acestuia de reducere a glicemiei la pacienții tratați.[1]

Însă pasul major spre utilizarea metformiului pentru tratamentul diabetului zaharat a fost făcut de Jean Sterne în 1957, care a evaluat proprietățile farmacodinamice ale compușilor guanidinici (metformin, fenformin) și a inițiat studii cu metformin la pacienții cu diabet.[1,2] În anii următori biguanidele au fost utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat în Europa și Marea Britanie, iar în 1968 a fost publicat primul studiu prospectiv la subiecți cu diabet zaharat și obezitate, care a comparat metforminul cu clorpropamidul, raportând efecte favorabile asupra greutății sub terapie cu metformin, pe lângă cele de reducere a glicemiei.[1,3] La sfârșitul anilor ’70 buforminul și fenforminul au fost retrase de pe piață în majoritatea țărilor din cauza efectelor secundare (risc crescut de acidoză lactică).[1] După o amplă evaluare a datelor științifice și clinice, metforminul a fost aprobat pentru tratamentul diabetului zaharat și în Statele Unite în 1995.[1]

În anii care au urmat au fost publicate numeroase studii, inclusiv studiul UKPD (UK Prospective Diabetes Study), care au confirmat efectele metabolice favorabile ale metfominului, iar în 2002 studiul DPP (Diabetes Prevention Program) a raportat beneficiile utilizării acestuia la pacienții cu prediabet (scăderea toleranței la glucoză) în ce privește reducerea incidenței diabetului zaharat tip 2 (DZ2).[1,4,5]

Datorită beneficiilor evidente, metforminul a fost recomandat de către ghidurile terapeutice ca prim[linie terapeutică în tratamentul DZ2 pentru mult timp, iar din 2011 se regăsește în lista medicamentelor esențiale ale Organizației Mondiale a Sănătății.[1,6]

18.2.2. Structura chimică si proprietăți farmacocinetice

Structura chimică a metfominului (1,1-dimetilbiguanid hidroclorid) este reprezentată de o biguanidă cu două grupări metil atașate unui atom de azot la poziția 1 (figura 18.2.1.).[1,8]

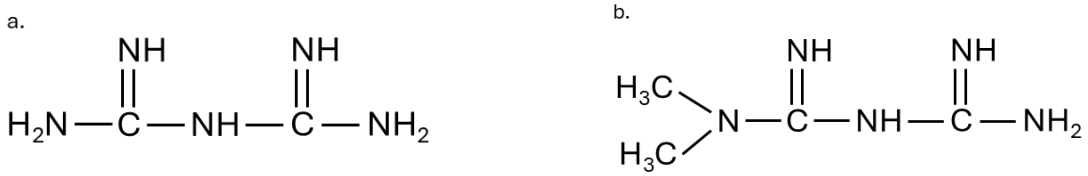


Figura 18.2.1. Structura chimică a (a) biguanidei și (b) metforminului[1,7]

Diferențele structurale ale metforminului față de celelalte biguanide (buformin, fenformin) determină diferențe importante în ceea ce privește proprietățile sale farmacocinetice.[9] La pH fiziologic, metforminul este mai hidrofilic decât celelalte biguanide, are o afinitate mai mică față de membranele mitocondriale și determină o mai slabă inhibare a lanțului respirator.[1,9] Aceste diferențe au implicații inclusiv în ceea ce privește riscul de acidoză lactică.[1,9] De asemenea, metforminul nu suferă procese de metabolizare hepatică și este eliminat ca atare la nivel renal.[1,9,10]

După administrare orală, aproximativ 60-70% din doză este absorbită, restul se elimină prin materiile fecale.[9,10] Absorbția este lentă, iar concentrația plasmatică maximă se atinge în aproximativ 1,5-2,5 ore (7-8 ore după administrarea preparatelor cu eliberare prelungită).[8,9,12] Absorbția încetează la circa 6-10 ore după administrare, indiferent de doză.[12] Efectul terapeutic de reducere a glicemiei apare însă după câteva zile de la inițierea tratamentului, efectul complet fiind atins la circa 2 săptămâni.[12]

Metforminul este distribuit în țesuturi, mai ales la nivel intestinal, hepatic și renal, iar timpul de înjumătățire plasmatic este de circa 5 ore.[11,12] Legarea sa de proteinele plasmatice este neglijabilă.[8] Datorită caracterului hidrofilic, pentru traversarea membranelor plasmatice, metforminul necesită transportori, aceștia fiind reprezentați de transportorii de monoamine de la nivelul membranelor plasmatice din tractul gastrointestinal (intestin subțire) și de către transportorii de cationi organici (OCT, organic cation transporter) 1 și 3.[12] Aceștia din urmă sunt exprimați în hepatocite și în țesutul muscular scheletic, facilitând preluarea metforminului (la nivel renal transportul este facilitat de către OCT2).[11,12] Variantele cu funcție redusă ale acestor proteine (OCT1) ar putea explica variabilitatea inter-individuală în ce privește farmacocinetica și tolerabilitatea.[10,13] În țesuturi, metforminul se acumulează la nivel mitocondrial, unde poate atinge concentrații de 1000 de ori mai mari decât în spațiul extracelular.[10]

Metfominul este o moleculă mică, nelegată de proteine plasmatice, și care se filtrează ușor la nivelul glomerulului renal, astfel că alterarea filtrării glomerulare poate duce la acumularea plasmatică.[9,10] Studii mai vechi efectuate la pacienți cu diabet tratați cu metformin pe termen lung, au observat o corelație pozitivă între concentrațiile metforminului și valorile creatininei serice.[9,14] Eliminarea metforminului are loc prin filtrare glomerulară și secreție tubulară.[8,10,12]

18.2.3. Forma farmaceutică

Metforminul este disponibil sub formă de tablete standard de 500 mg, 850 mg, și 1000 mg, precum și sub formă de comprimate cu eliberare prelungită, de 500 mg, 750 mg, și 1000 mg.[1] În plus, există pulbere pentru soluție orală (plic) și soluție orală de metformin.[1] De asemenea, sunt disponibile comprimate care conțin combinații de metformin și un alt antidiabetic oral (sulfonilureic, inhibitor de dipeptidil peptidaza 4 (DPP4), inhibitor ai co-transportorilor de sodiu-glucoză 2 (SGLT2), tiazolidindionă), în doze fixe.

18.2.4. Mecanisme de acțiune

Cu toate că metforminul este utilizat pe scară largă de mult timp pentru tratamentul DZ2, mecanismele sale de acțiune nu sunt complet elucidate încă.[15] Studiile inițiale au relevat rolul metforminului în reglarea metabolismului glucidic prin inhibarea gluconeogenezei la nivel hepatic, însă

există acum multiple dovezi care sugerează modalități pleiotrope de acțiune, la nivelul mai multor țesuturi, cu efecte atât asupra glucoreglării, cât și asupra altor procese cum ar fi inflamația, stresul oxidativ, apoptoza celulară, etc.[15,16]

18.2.5. Mecanisme antihiperglicemiante.

Metforminul facilitează controlul glicemic în principal prin reducerea producției hepatice de glucoză și inhibarea gluconeogenezei, însă au fost descrise mecanisme suplimentare care determină reducerea glicemiei (figura 18.2.2.).[10,17-19]

La nivel hepatic, metforminul se acumulează în mitocondrii în concentrații de 1000 ori mai mari decât în mediu extracelular.[19] În mitocondrii, metforminul determină o inhibare a complexului I al lanțului respirator, ce rezultă în modificarea potențialului redox celular (creșterea raportului $NADH:NAD^+$) și în reducerea producției de adenozin trifosfat (ATP), cu creșterea raportului adenozin difosfat (ADP):ATP și adenozin monosfosfat (AMP):ATP citoplasmatic.[18,19] În consecință, este activată AMPK (protein kinaza activată de AMP), principalul senzor bioenergetic celular pe o parte, iar pe de altă parte este inhibată fructozo-1,6-bifosfataza, respectiv este redusă producția de AMPc (AMP ciclic) prin inhibarea adenilat ciclazei.[18,20] AMPK poate fi activată și printr-un mecanism lizozomal independent de AMP, care presupune implicarea complexului format din v-ATPaza, Ragulator, proteinele AXIN și kinaza LKB1 (Liver Kinase B1).[15,19] AMPK poate reduce direct AMPc prin acțiune asupra fosfodiesterazei 4B.[18] AMPc activează protein kinaza A (PKA), care la rândul său induce transcripția genelor gliconeogenice (în special glucozo-6-fosfataza și fosfoenolpiruvat carboxikinaza) prin fosforilarea unui factor de transcipție, CREB (cAMP response element-binding).[19,20]

Activarea AMPK are ca rezultat fosforilarea proteinei de legare a CREB (CREB binding protein, CBP) și determină fosforilarea și inactivarea unui coactivator de transcripție (CRTC2, CREB-regulated transcription coactivator 2), cu dezasamblarea complexului CREB-CBP-CRTC2 și inactivarea genelor gluconeogenice.[17,19,20] Inhibarea complexului via AMPK are loc și prin mecanisme suplimentare, cum ar fi activarea unor represori transcripționali nucleari sau deacetilarea CRTC2.[20] În plus, AMPK inhibă izoformele 1 și 2 ale acetil-CoA carboxilazei (ACC), care catalizează producerea malonil-CoA, un precursor cheie în biosinteza de novo a acizilor grași, și care are un rol important în reglarea oxidării mitocondriale a acestora.[18] Așadar, inhibarea ACC1 și 2 de către AMPK rezultă în diminuarea lipogenezei hepatice și creșterea oxidării lipidelor, cu îmbunătățirea sensibilității la insulină.[18,19]

Mai recent, a fost descris un mecanism de acțiune adițional al metforminului, care vizează inhibarea necompetitivă a glicerol-3-fosfat dehidrogenazei mitocondriale (GDP2), cu alterarea statusului redox hepatocelular și reducerea conversiei lactatului și glicerolului în glucoză (gluconeogenezei).[15,21] Aceasta rezultă în reducerea gluconeogenezei din lactat.[15] De asemenea, metforminul inhibă și indirect activitatea GDP2 prin inhibarea complexului IV al lanțului respirator mitocondrial.[15] În plus, metforminul modifică starea redox la nivel hepatocelular prin creșterea raportului glutation/glutation oxidat (GSH:GSSG), ceea ce rezultă în inhibarea genelor implicate în gluconeogeneză prin calea Let-7 - TET3 (Tet metilcitozin dioxigenază 3) - HNF4α (factorul nuclear hepatocitar 4 alfa).[15,21]

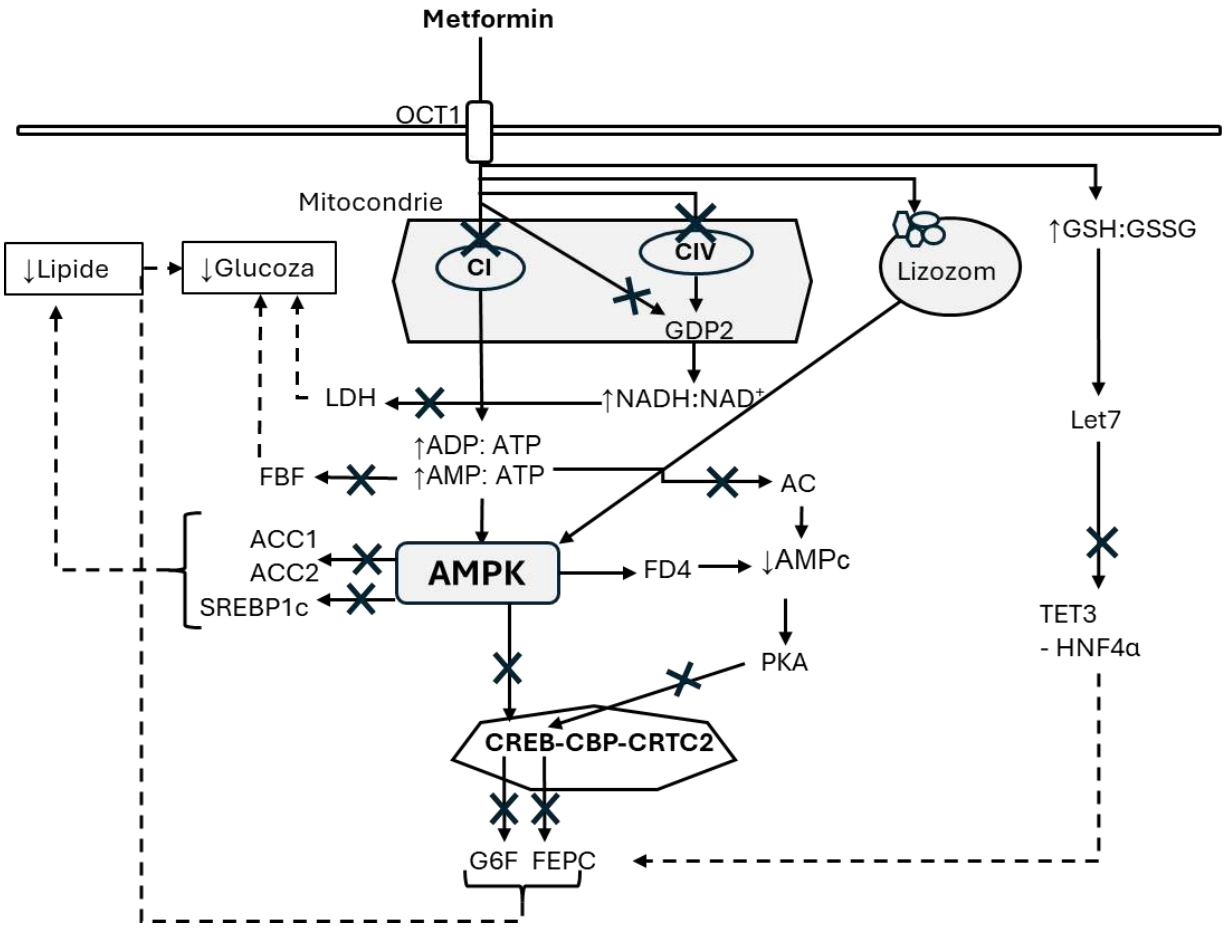


Figura 18.2.2. Principalele mecanisme de acțiune ale metfominului la nivel hepatic (OCT1= transportorii de cationi organici (organic cation transporter) 1; CI= complexul 1 al lanțului respirator; CIV= IV al lanțului respirator; GDP2= glicerol-3-fosfat dehidrogenaza; AMPK= protein kinaza activată de AMP; ATP= adenozin trifosfat; ADP= adenozin difosfat; AMP= adenozin monosfosfat; FBF= fructozo-1,6-bifosfataza; AC= adenilat ciclaza; AMPc= AMP ciclic; CREB= cAMP response element-binding; CBP= CREB binding protein; CRTC2= CREB-regulated transcription coactivator 2; G6F= glucozo-6-fosfataza; FEPC= fosfoenolpiruvat carboxikinaza; LDH= lactat dehidrogenaza; TET3= Tet metilcitozin dioxigenaza 3; HNF4α= factorul nuclear hepatocitar 4 alfa; ACC= acetil-CoA carboxilaza; SREBP1c= Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1c)[10,17-19]

În afara mecanismelor de acțiune menționate mai sus, impactul metforminului asupra metabolismului glucidic este multiplu. La nivelul țesutului muscular scheletic determină creșterea preluării glucozei stimulată de insulină prin creșterea translocării transportorului glucozei 4 (GLUT4) la nivel membranar, posibil prin mecanisme care nu implică calea de semnalizare a insulinei și/sau mecanisme dependente de AMPK, însă ameliorarea sensibilității la insulină la acest nivel poate fi și un efect indirect, prin reducerea glucotoxicității.[18,22,23] Preluarea glucozei la nivel celular este acompaniată de augmentarea activității glicogen sintazei.[24] Metforminul stimulează preluarea glucozei prin translocarea AMPK-dependentă a GLUT4 și la nivelul adipocitelor, unde limitează lipoliza indusă de catecolamine și alți agenți (prin reducerea AMPc) și stimulează oxidarea acizilor grași, ameliorând astfel sensibilitatea la insulină.[25-28]

În plus, metforminul influențează metabolismul glucidic prin stimularea secreției de GLP-1 (glucagon-like peptide 1) la nivel intestinal și posibil prin reducerea degradării sale de către DPP4, prin

potențarea răspunsului la incretine (prin creșterea expresiei receptorilor GLP-1 la nivel pancreatic), inhibarea absorbției de glucoză la nivelul intestinului subțire proximal, modularea microbiotei intestinale, alterarea fiziologiei acizilor biliari, etc.[10,15,17,18,29,30]

18.2.6. Alte mecanisme metabolice și non-metabolice

Activarea AMPK sub acțiunea metforminului are și efecte la nivelul metabolismului lipidic, reducând sinteza acizilor grași (prin supresia SREBP1c (Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1c)) și secreția colesterolului VLDL (very low-density lipoproteins) la nivel hepatic.[10,11] Date mai recente au indicat faptul că metforminul crește concentrațiile hormonului peptidic GDF15 (growth/differentiation factor 15), care mediază efectele sale de reducere a greutății corporale prin scăderea ingestiei alimentare.[18,31]

Multiple studii au demonstrat efectele antioxidante ale metforminului, chiar în afara contextului metabolic, care se realizează prin creșterea expresiei și activității unor proteine/enzime antioxidante, care reduc nivelele intracelulare ale speciilor reactive de oxigen (ROS, Reactive Oxygen Species), prin reducerea activității NADPH oxidazei și posibil prin captarea directă a radicalilor hidroxil (mecanism minor).[20]

De asemenea, metforminul exercită efecte antiinflamatoare via mecanisme dependente și independente de AMPK, fiind asociat cu reducerea activării inflamazomului, a nivelelor circulante ale citokinelor proinflamatorii și reducerea activării proinflamatorii a macrofagelor.[15,19,20]

Există date care sugerează faptul că metforminul protejează endoteliul vascular și ameliorează răspunsul hemodinamic prin creșterea sintezei oxidului nitric.[20,32] Aceasta se realizează prin activarea AMPK, care la rândul său induce creșterea expresiei și/sau activării sirtuinei-1 (sau prin activarea direct a acesteia) și posibil indirect, prin ameliorarea semnalizării insulinei via protein kinaza B/sintaza oxidului nitric endotelial.[32,33] Metforminul reduce inflamația la nivel endotelial și diminuează interacțiunea acestuia cu leucocitele, atenuează senescența și apoptoza celulelor endoteliale, prin mecanisme dependente și independente de AMPK.[20,32] Mai mult, la pacienții cu DZ2, metforminul exercită efecte suplimentare de reducere a inhibitorului-1 al activatorului plasminogenului (PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1).[34] Toate acestea (ameliorarea rezistenței la insulină, reducerea lipotoxicității, a stresului oxidativ și inflamației, protecția endoteliului vascular, reducerea factorilor protrombotici) pot explica efectele de protecție cardiovasculară observate sub terapie cu metformin.[10,32]

Numeroase studii de laborator au demonstrat efectele imunomodulatoare ale metforminului asupra celulelor sistemului imun înnăscut și adaptativ, cu potențiale beneficii în diverse patologii (ex. cancer, infecții, etc.).[15,17] Într-adevăr, există deja numeroase dovezi referitoare la promovarea imunității anticancerigene prin modularea micromediului imun tumoral, în principal prin mecanisme dependente de activarea AMPK, dar și independente aceasta.[15,33] Cu toate dovezile care sugerează efecte de protecție împotriva cancerului (mai ales în cazul pacienților cu DZ2), deocamdată potențiala utilizare a metforminului ca terapie adjuvantă în patologie oncologică necesită studii suplimentare.[15,17]

În fine, tot mai multe studii au raportat potențiale beneficii ale metforminului în patologia neurodegenerativă, și de asemenea, efecte de prelungire a duratei medii și maxime de viață la mai multe specii, însă beneficiile asupra longevității (mai ales la subiecții sănătoși) necesită evaluări suplimentare.[15,17,19]

18.2.7. Eficacitate clinică

Metforminul este cel mai utilizat medicament antihiperglicemiant ca prima linie terapeutică în DZ2, asociat recomandărilor de optimizare a stilului de viață.[10,35] Poate fi utilizat în monoterapie și în asociere cu alți agenți terapeutici, inclusiv insulină.[1,35] Dozele terapeutice sunt cuprinse între 500 mg și 2550 mg/zi (deși în cazul în care nu se obține control glicemic, există teoretic posibilitatea creșterii

dozei până la maxim 3000 mg/zi, dacă rata filtrării glomerulare (RFG) este ≥ 90 mL/min/1,73 m^2, însă beneficiul terapeutic al creșterii suplimentare a dozei este redus, iar riscul de efecte adverse este mai mare).[10,36,37] Administrarea este de obicei în 2-3 doze pe zi (în timpul meselor sau după masă pentru formula standard, și mai ales în timpul cinei pentru preparatele cu eliberare prelungită), iar inițierea se face pornind de la dozele mici (500 mg/zi sau 850 mg/zi), cu titrare progresivă la aproximativ 7-10 (sau chiar 15) zile, în funcție de tolerabilitate și valoarea glicemiei.[8,36,38] Doza maximă administrată depinde de valoarea RFG: între 60-90 mL/min/1,73 m^2 doza maximă recomandată este de 2550 mg/zi, între 45-90 mL/min/1,73 m^2 doza maximă este de 2000 mg/zi, între 30-45 mL/min/1,73 m^2 doza maximă este de 1000 mg/zi, iar la valori <30 mL/min/1,73 m^2 este contraindicat.[8,36,38]

Eficacitatea antihiperglicemiantă a metforminului este înaltă.[37] Studiile clinice au arătat o reducere a glicemiei a jeun cu circa 20-80 mg/dL și a HbA1c cu 1-2%, în funcție de valoarea inițială a parametrilor glicemici.[10, 35,39-41] Îmbunătățirea controlului glicemic sub terapie cu metformin se produce fără risc de hipoglicemie (monoterapie) sau creștere în greutate (sau chiar cu o ușoară scădere ponderală).[10,35,37] Durabilitatea efectului terapeutic este mai mare decât cea a sulfonilureicelor, dar mai mică decât în cazul altor antidiabetice (de ex. rosiglitazona).[42]

Sub terapie cu metformin a fost observată o ușoară ameliorare a profilului lipidic, cu reducerea nivelelor serice ale trigliceridelor, colesterolului LDL și VLDL și o creștere a colesterolului HDL.[39,40,43]

Studiul UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) a raportat reducerea semnificativă a riscului de evenimente clinice asociate diabetului (obiectiv compus, care a inclus moarte subită, infarct miocardic (IM), insuficiență cardiacă (IC), accident vascular cerebral (AVC), etc.) cu 32% (p=0,002), a riscului de deces cauzat de diabet cu 42% (p=0.017), și de mortalitate generală cu 36% (p=0,011) sub terapie cu metformin.[44] Beneficiile au persistat și după 10 ani de urmărire, întrucât grupul tratat cu metformin a prezentat reduceri semnificative ale riscului de evenimente asociate diabetului cu 21% (p=0,01), de IM cu 33% (p=0,005) și mortalitate generală cu 27% (p=0,002).[45] Deși au existat date care au pus sub semnul întrebării reducerea riscului de evenimente cardiovasculare sub terapie cu metformin (Griffin et al. 2017), mai multe meta-analize mai recente au demonstrat reduceri semnificative ale riscului de boală cardiovasculară, evenimente majore cardiovasculare, mortalitate cardiovasculară și mortalitate generală la pacienți cu DZ2 tratați cu metformin.[46-51]

18.2.8. Alte potențiale beneficii clinice ale metforminului

Studiul de prevenție DPP (Diabetes Prevention Program) a demonstrat o reducere cu 31% a incidenței DZ2 la pacienții cu prediabet care au fost tratați cu metformin (2 x 850 mg/zi) pentru o perioadă mediană de urmărire de 2,8 ani.[52] Evaluarea la 10 și 15 ani post-randomizare a arătat menținerea beneficiului pe termen lung, incidența DZ2 fiind redusă cu 18% la persoanele tratate cu metformin.[53,54] Totuși, beneficiile au fost mai mici comparativ cu subiecții care au urmat un program intensiv de optimizare a stilului de viață, mai ales inițial.[52-54] Astfel, ADA (American Diabetes Association) recomandă utilizarea metforminului pentru prevenția diabetului doar în cazul unor subiecți cu risc crescut de DZ2 (conform studiului DPP), mai ales cei cu vârsta de 25-59 ani, indicele de masă corporală (IMC) ≥35 kg/m^2, glicemia bazală ≥110 mg/dL, HbA1c ≥ 6%, și respectiv persoanele cu diagnostic anterior de diabet zaharat gestațional (DZG).[55]

Cu toate că metforminul poate traversa bariera placentară, acesta a fost utilizat pentru tratamentul DZG în studii clinice, iar meta-analizele acestora sugerează potențiale beneficii în ce privește controlul glicemic, al greutății mamei, cu reducerea riscului de preeclampsie/hipertensiune indusă de sarcină, de macrosomie, hipoglicemie neonatală, a riscului de internare în unitatea de terapie intensivă neonatală, etc.[56-62] Meta-analizele studiilor de urmărire pe termen lung au raportat că expunerea intrauterină la metformin a fost asociată ulterior cu o greutate mai mare a copiilor, fără diferențe în ce privește înălțimea (după o monitorizare de până la 9 ani), dar fără diferențe de dezvoltare

neurocognitivă (după o monitorizare de până la 14 ani).[63,64] În 2022, în Uniunea Europeană, a fost aprobată utilizarea metfominului pentru tratamentul diabetului zaharat în timpul sarcinii și/sau în faza periconcepțională, dacă este clinic necesar.[8,65]

În diabetul zaharat tip 1 (DZ1) metforminul, utilizat ca terapie adjuvantă, nu a adus îmbunătățiri consistente ale controlului glicemic, dar a fost asociat cu o reducere a necesarului de insulină și a greutății.[66]

Metforminul a fost evaluat și pentru tratamentul femeilor cu sindrom de ovar polichistic, datorită potențialului de ameliorare a ovulației, ciclurilor menstruale și fertilității prin reducerea rezistenței la insulină, iar rezultatele au indicat potențiale beneficii în ceea ce privește ameliorarea hiperandrogenismului clinic, ovulației, sarcinilor, însă rezultatele au fost inconsistente, mai ales în monoterapie și în comparație cu contraceptivele orale, față de care nu a dovedit superioritate.[67-70] De asemenea, studiile au arătat că metforminul are efecte favorabile metabolice la pacienții tratați cu antipsihotice, facilitând controlul glicemic și atenuând creșterea ponderală indusă de antipsihotice.[71]

Cu toate beneficiile potențiale, utilizarea metforminului în aceste situații este neautorizată de către agențiile de reglementare (off-label), cu excepția indicațiilor terapeutice menționate mai sus.

18.2.9. Efecte adverse

Cele mai frecvente reacții adverse sunt tulburările gastrointestinale (grețuri, vărsături, diaree, dureri abdominale, reducerea apetitului, gust metalic), care apar la circa 20-30% dintre pacienții tratați cu metformin.[8,10,35,36,38] Acestea se datorează acumulării medicamentului la nivel enterocitar, cu creșterea concentrației de acid lactic secundar utilizării crescute a glucozei la acest nivel, modificărilor metabolismului acizilor biliari, a microbiotei intestinale, etc.[38] De obicei simptomele apar imediat după inițierea terapiei, sunt ușoare și tranzitorii.[35,38] Intoleranța gastrointestinală este dependentă de doză, de aceea este recomandată inițierea tratamentului cu doză mică și titrarea lentă.[38] În cazul în care apar reacțiile adverse gastrointestinale, se recomandă revenirea la doza anterioară (iar titrarea încetinită) și se poate administra preparatul cu eliberare prelungită (XR).[10,38]

Însă cea mai severă (dar rară) reacție adversă este acidoza lactică.[35] Se datorează creșterii producției de lactat ca urmare a accentuării metabolismului anaerob în urma interferenței cu lanțul respirator mitocondrial.[35] Apare mai frecvent la pacienții cu afectare renală (boală renală cronică sau injurie renală acută), datorită acumulării medicamentului în circulație secundar reducerii RFG.[35,38] De aceea, este necesară ajustarea dozei în funcție de RFG (și întreruperea la valori <30 mL/min/1,73 m^2).[8,10] Substanțele de contrast care conțin iod pot cauza deteriorarea acută a funcției renale, și de aceea este recomandată întreruperea temporară a metforminului înainte de procedura imagistică, iar terapia se va relua după 48 de ore (după reevaluarea RFG, dacă funcția renală este stabilă).[8,10] De asemenea, este recomandată evitarea utilizării metforminului în condiții/patologii care pot afecta funcția renală (de ex. deshidratare, infecții severe, șoc, etc.) sau care se asociază cu hipoxie (ex. insuficiență cardiacă decompensată, insuficiență respiratorie, hepatică, șoc, etc.).[8,10]

Meforminul poate reduce concentrațiile serice ale vitaminei B12 (și ale acidului folic), prin reducerea absorbției la nivel intestinal, dar posibil și prin alte mecanisme (ex. modificarea motilității intestinale, alterarea nivelelor factorului intrinsec, etc.), mai ales după utilizare prelungită (>4-5 ani), la pacienții care urmează diete vegetariene, vârstnici, la utilizarea dozelor crescute, etc.[38,39,72] De aceea, este necesară monitorizarea concentrațiilor serice de vitamina B12 la pacienții care urmează tratament cu metformin (> 5 ani) și suplimentarea unde este cazul.[37,72]

Riscul de hipoglicemie sub tratament cu metformin în monoterapie este foarte redus, însă în anume condiții (ex. abuz de alcool) sau în asociere cu alte antihiperglicemiante poate crește riscul, și de aceea titrarea dozei de metformin trebuie făcută cu precauție.[1,39]

18.2.10. Contraindicații

Contraindicațiile terapiei cu metformin sunt reprezentate de acidozele metabolice (cum sunt cetoacidoza, acidoza lactică), boala renală cronică cu RFG <30 mL/min/1,73 m^2, afecțiuni care pot induce alterarea funcției renale (ex. deshidratare, infecții severe, șoc), afecțiuni care pot determina hipoxie tisulară (insuficiență cardiacă acută/decompensată, infarct miocardic recent, insuficiență respiratorie, șoc), insuficiență hepatică, alcoolism/intoxicație alcoolică acută.[8,35]

Așa cum a fost menționat mai sus, terapia cu metformin trebuie întreruptă temporar în cazul administrării substanțelor de contrast iodate (și se va relua după 48 de ore, dacă funcția renală este normală), și în cazul intervențiilor chirurgicale (cu anestezie generală, spinală sau epidurală), cu reluarea tratamentului după 48 ore sau la reluarea alimentației pe cale orală (dacă funcția renală este stabilă).[8,39]

Bibliografie:

1. Bailey CJ. Metformin: historical overview. Diabetologia. 2017 Sep;60(9):1566-1576. doi: 10.1007/s00125-017-4318-z.
2. STERNE J. [Treatment of diabetes mellitus with N,N-dimethylguanylguanidine (LA. 6023, glucophage)]. Therapie. 1959;14:625-30.
3. Clarke BF, Duncan LJ. Comparison of chlorpropamide and metformin treatment on weight and blood-glucose response of uncontrolled obese diabetics. Lancet. 1968 Jan 20;1(7534):123-6. doi: 10.1016/s0140-6736(68)92726-8.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):854-65.
5. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002 Feb 7;346(6):393-403. doi: 10.1056/NEJMoa012512.
6. World Health Organization. WHO model list of essential Medicines (2011). Disponibil la https://iris.who.int/handle/10665/70640. Accesat în 21.07.2025.
7. https://commons.wikimedia.org/w/index.php?search=metformin+structure&title=Special%3AMediaSearch&type=image. Accesat în 23.07.2025.
8. Glucophage. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Disponibil la: https://www.anm.ro/_/_RCP/RCP_7236_22.12.14.pdf. Accesat în 23.07.2025.
9. Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. Clin Pharmacokinet. 1996 May;30(5):359-71. doi: 10.2165/00003088-199630050-00003.
10. Bianchi C, Daniele G, Dardano A, Del Prato S. Treatment with Oral Drugs. In Diabetes. Epidemiology, genetics, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, and Treatment. Bonora E, DeFronzo RA (Ed.). Springer. 2018, pg527-570.
11. Gong L, Goswami S, Giacomini KM, Altman RB, Klein TE. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. Pharmacogenet Genomics. 2012 Nov;22(11):820-7. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283559b22.
12. Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, Furlong TJ, Greenfield JR, Greenup LC, Kirkpatrick CM, Ray JE, Timmins P, Williams KM. Clinical pharmacokinetics of metformin. Clin Pharmacokinet. 2011 Feb;50(2):81-98. doi: 10.2165/11534750-000000000-00000.
13. Dujic T, Zhou K, Donnelly LA, Tavendale R, Palmer CN, Pearson ER. Association of Organic Cation Transporter 1 With Intolerance to Metformin in Type 2 Diabetes: A GoDARTS Study. Diabetes. 2015 May;64(5):1786-93. doi: 10.2337/db14-1388.

14. Swift CG, McLaren S, MacLean D, Stevenson IH. Plasma concentrations of oral hypoglycaemic drugs in diabetic clinic patients [proceedings]. Br J Clin Pharmacol. 1979 Oct;8(4):406P-407P.
15. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. Nat Rev Endocrinol. 2023 Aug;19(8):460-476. doi: 10.1038/s41574-023-00833-4.
16. Heckman-Stoddard BM, DeCensi A, Sahasrabuddhe VV, Ford LG. Repurposing metformin for the prevention of cancer and cancer recurrence. Diabetologia. 2017 Sep;60(9):1639-1647. doi: 10.1007/s00125-017-4372-6.
17. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2019 Oct;15(10):569-589. doi: 10.1038/s41574-019-0242-2.
18. LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. Endocr Rev. 2021 Jan 28;42(1):77-96. doi: 10.1210/endrev/bnaa023.
19. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. Diabetologia. 2017 Sep;60(9):1577-1585. doi: 10.1007/s00125-017-4342-z.
20. Apostolova N, Iannantuoni F, Gruevska A, Muntane J, Rocha M, Victor VM. Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes: Effects on mitochondria and leukocyte-endothelium interactions. Redox Biol. 2020 Jul;34:101517. doi: 10.1016/j.redox.2020.101517.
21. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, Zhang XM, Braddock DT, Albright RA, Prigaro BJ, Wood JL, Bhanot S, MacDonald MJ, Jurczak MJ, Camporez JP, Lee HY, Cline GW, Samuel VT, Kibbey RG, Shulman GI. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. Nature. 2014 Jun 26;510(7506):542-6. doi: 10.1038/nature13270.
22. Turban S, Stretton C, Drouin O, Green CJ, Watson ML, Gray A, Ross F, Lantier L, Viollet B, Hardie DG, Marette A, Hundal HS. Defining the contribution of AMP-activated protein kinase (AMPK) and protein kinase C (PKC) in regulation of glucose uptake by metformin in skeletal muscle cells. J Biol Chem. 2012 Jun 8;287(24):20088-99. doi: 10.1074/jbc.M111.330746.
23. Lee JO, Lee SK, Jung JH, Kim JH, You GY, Kim SJ, Park SH, Uhm KO, Kim HS. Metformin induces Rab4 through AMPK and modulates GLUT4 translocation in skeletal muscle cells. J Cell Physiol. 2011 Apr;226(4):974-81. doi: 10.1002/jcp.22410. Erratum in: J Cell Physiol. 2012 Jun;227(6):2804.
24. Wiernsperger NF, Bailey CJ. The antihyperglycaemic effect of metformin: therapeutic and cellular mechanisms. Drugs. 1999;58 Suppl 1:31-9; discussion 75-82. doi: 10.2165/00003495-199958001-00009.
25. Grisouard J, Timper K, Radimerski TM, Frey DM, Peterli R, Kola B, Korbonits M, Herrmann P, Krähenbühl S, Zulewski H, Keller U, Müller B, Christ-Crain M. Mechanisms of metformin action on glucose transport and metabolism in human adipocytes. Biochem Pharmacol. 2010 Dec 1;80(11):1736-45. doi: 10.1016/j.bcp.2010.08.021.
26. Szkudelski T, Konieczna K, Szkudelska K. Regulatory Effects of Metformin, an Antidiabetic Biguanide Drug, on the Metabolism of Primary Rat Adipocytes. Molecules. 2022 Aug 17;27(16):5250. doi: 10.3390/molecules27165250.
27. Auger C, Knuth CM, Abdullahi A, Samadi O, Parousis A, Jeschke MG. Metformin prevents the pathological browning of subcutaneous white adipose tissue. Mol Metab. 2019 Nov;29:12-23. doi: 10.1016/j.molmet.2019.08.011.
28. Zhang T, He J, Xu C, Zu L, Jiang H, Pu S, Guo X, Xu G. Mechanisms of metformin inhibiting lipolytic response to isoproterenol in primary rat adipocytes. J Mol Endocrinol. 2009 Jan;42(1):57-66. doi: 10.1677/JME-08-0130.

29. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. Diabetologia. 2016 Mar;59(3):426-35. doi: 10.1007/s00125-015-3844-9.
30. Pollak M. The effects of metformin on gut microbiota and the immune system as research frontiers. Diabetologia. 2017 Sep;60(9):1662-1667. doi: 10.1007/s00125-017-4352-x.
31. Coll AP, Chen M, Taskar P, Rimmington D, Patel S, Tadross JA, Cimino I, Yang M, Welsh P, Virtue S, Goldspink DA, Miedzybrodzka EL, Konopka AR, Esponda RR, Huang JT, Tung YCL, Rodriguez-Cuenca S, Tomaz RA, Harding HP, Melvin A, Yeo GSH, Preiss D, Vidal-Puig A, Vallier L, Nair KS, Wareham NJ, Ron D, Gribble FM, Reimann F, Sattar N, Savage DB, Allan BB, O'Rahilly S. GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance. Nature. 2020 Feb;578(7795):444-448. doi: 10.1038/s41586-019-1911-y.
32. Salvatore T, Pafundi PC, Galiero R, Rinaldi L, Caturano A, Vetrano E, Aprea C, Albanese G, Di Martino A, Ricozzi C, Imbriani S, Sasso FC. Can Metformin Exert as an Active Drug on Endothelial Dysfunction in Diabetic Subjects? Biomedicines. 2020 Dec 22;9(1):3. doi: 10.3390/biomedicines9010003.
33. Dutta S, Shah RB, Singhal S, Dutta SB, Bansal S, Sinha S, Haque M. Metformin: A Review of Potential Mechanism and Therapeutic Utility Beyond Diabetes. Drug Des Devel Ther. 2023 Jun 26;17:1907-1932. doi: 10.2147/DDDT.S409373.
34. Ersoy C, Kiyici S, Budak F, Oral B, Guclu M, Duran C, Selimoglu H, Erturk E, Tuncel E, Imamoglu S. The effect of metformin treatment on VEGF and PAI-1 levels in obese type 2 diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract. 2008 Jul;81(1):56-60. doi: 10.1016/j.diabres.2008.02.006.
35. Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. Diabetologia. 2017 Sep;60(9):1586-1593. doi: 10.1007/s00125-017-4336-x.
36. Siofor. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Disponibil la: https://www.anm.ro/_/_RCP/RCP_15065_20.07.23.pdf. Accesat în 27.07.2025.
37. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S181-S206. doi: 10.2337/dc25-S009.
38. Silverii GA. Optimizing metformin therapy in practice: Tailoring therapy in specific patient groups to improve tolerability, efficacy and outcomes. Diabetes Obes Metab. 2024 Aug;26 Suppl 3:42-54. doi: 10.1111/dom.15749.
39. Howlett HC, Bailey CJ. A risk-benefit assessment of metformin in type 2 diabetes mellitus. Drug Saf. 1999 Jun;20(6):489-503. doi: 10.2165/00002018-199920060-00003.
40. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. N Engl J Med. 1995 Aug 31;333(9):541-9. doi: 10.1056/NEJM199508313330902.
41. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. Am J Med. 1997 Dec;103(6):491-7. doi: 10.1016/s0002-9343(97)00254-4.
42. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med. 2006 Dec 7;355(23):2427-43. doi: 10.1056/NEJMoa066224.
43. Gillani SW, Ghayedi N, Roosta P, Seddigh P, Nasiri O. Effect of Metformin on Lipid Profiles of Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. J Pharm Bioallied Sci. 2021 Jan-Mar;13(1):76-82. doi: 10.4103/jpbs.JPBS_370_20.

44. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):854-65.
45. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Oct 9;359(15):1577-89.
46. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. Diabetologia. 2017 Sep;60(9):1620-1629. doi: 10.1007/s00125-017-4337-9.
47. Campbell JM, Bellman SM, Stephenson MD, Lisy K. Metformin reduces all-cause mortality and diseases of ageing independent of its effect on diabetes control: A systematic review and meta-analysis. Ageing Res Rev. 2017 Nov;40:31-44. doi: 10.1016/j.arr.2017.08.003.
48. Huang W, Zhao R. Clinical outcomes in type 2 diabetes patients with chronic heart failure treated with metformin: a meta-analysis. Endocrine. 2025 Feb;87(2):436-447. doi: 10.1007/s12020-024-04025-6.
49. Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G, Mannucci E; SID-AMD joint Panel for Italian Guidelines on Treatment of Type 2 Diabetes. Effect of metformin on all-cause mortality and major adverse cardiovascular events: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021 Mar 10;31(3):699-704. doi: 10.1016/j.numecd.2020.11.031.
50. Han Y, Xie H, Liu Y, Gao P, Yang X, Shen Z. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis. Cardiovasc Diabetol. 2019 Jul 30;18(1):96. doi: 10.1186/s12933-019-0900-7.
51. Hu Y, Lei M, Ke G, Huang X, Peng X, Zhong L, Fu P. Metformin Use and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Patients With Chronic Kidney Disease-A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Oct 7;11:559446. doi: 10.3389/fendo.2020.559446.
52. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002 Feb 7;346(6):393-403. doi: 10.1056/NEJMoa012512.
53. Diabetes Prevention Program Research Group; Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, Brown-Friday JO, Goldberg R, Venditti E, Nathan DM. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet. 2009 Nov 14;374(9702):1677-86. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61457-4.
54. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Nov;3(11):866-75. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00291-0.
55. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 3. Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S50-S58. doi: 10.2337/dc25-S003.
56. Liang HL, Ma SJ, Xiao YN, Tan HZ. Comparative efficacy and safety of oral antidiabetic drugs and insulin in treating gestational diabetes mellitus: An updated PRISMA-compliant network meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017 Sep;96(38):e7939. doi: 10.1097/MD.0000000000007939.
57. Jiang YF, Chen XY, Ding T, Wang XF, Zhu ZN, Su SW. Comparative efficacy and safety of OADs in management of GDM: network meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab. 2015 May;100(5):2071-80. doi: 10.1210/jc.2014-4403.

58. Feng Y, Yang H. Metformin - a potentially effective drug for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017 Aug;30(15):1874-1881. doi: 10.1080/14767058.2016.1228061.
59. Bao LX, Shi WT, Han YX. Metformin versus insulin for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2021 Aug;34(16):2741-2753. doi: 10.1080/14767058.2019.1670804.
60. Wu R, Zhang Q, Li Z. A meta-analysis of metformin and insulin on maternal outcome and neonatal outcome in patients with gestational diabetes mellitus. J Matern Fetal Neonatal Med. 2024 Dec;37(1):2295809. doi: 10.1080/14767058.2023.2295809.
61. Li F, Liu L, Hu Y, Marx CM, Liu W. Efficacy and safety of metformin compared to insulin in gestational diabetes: a systemic review and meta-analysis of Chinese randomized controlled trials. Int J Clin Pharm. 2022 Oct;44(5):1102-1113. doi: 10.1007/s11096-022-01438-z.
62. Wang X, Liu W, Chen H, Chen Q. Comparison of Insulin, Metformin, and Glyburide on Perinatal Complications of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. Gynecol Obstet Invest. 2021;86(3):218-230. doi: 10.1159/000515893.
63. van Weelden W, Wekker V, de Wit L, Limpens J, Ijäs H, van Wassenaer-Leemhuis AG, Roseboom TJ, van Rijn BB, DeVries JH, Painter RC. Long-Term Effects of Oral Antidiabetic Drugs During Pregnancy on Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis of Follow-up Studies of RCTs. Diabetes Ther. 2018 Oct;9(5):1811-1829. doi: 10.1007/s13300-018-0479-0.
64. Gordon HG, Atkinson JA, Tong S, Mehdipour P, Cluver C, Walker SP, Lindquist AC, Hastie RM. Metformin in pregnancy and childhood neurodevelopmental outcomes: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2024 Sep;231(3):308-314.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2024.02.316.
65. Malek R, Davis SN. Is metformin safe in pregnancy: a focus on offspring outcomes. Expert Opin Drug Saf. 2025 Jan;24(1):5-8. doi: 10.1080/14740338.2024.2424410.
66. Livingstone R, Boyle JG, Petrie JR; REMOVAL Study Team. A new perspective on metformin therapy in type 1 diabetes. Diabetologia. 2017 Sep;60(9):1594-1600. doi: 10.1007/s00125-017-4364-6.
67. Spritzer PM, Tay CT, Pena A, Witchel SF, Mousa A, Teede H. Metformin and Combined Oral Contraceptive Pills in the Management of Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2024 Jan 18;109(2):e817-e836. doi: 10.1210/clinem/dgad465.
68. Fraison E, Kostova E, Moran LJ, Bilal S, Ee CC, Venetis C, Costello MF. Metformin versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne, and menstrual pattern in polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Aug 13;8(8):CD005552. doi: 10.1002/14651858.CD005552.pub3.
69. Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Nov 29;11(11):CD003053. doi: 10.1002/14651858.CD003053.pub6.
70. Xiao J, Chen S, Zhang C, Chang S. The effectiveness of metformin ovulation induction treatment in patients with PCOS: a systematic review and meta-analysis. Gynecol Endocrinol. 2012 Dec;28(12):956-60. doi: 10.3109/09513590.2012.705368.
71. Cernea S, Dima L, Correll CU, Manu P. Pharmacological Management of Glucose Dysregulation in Patients Treated with Second-Generation Antipsychotics. Drugs. 2020 Nov;80(17):1763-1781. doi: 10.1007/s40265-020-01393-x.
72. Wakeman M, Archer DT. Metformin and Micronutrient Status in Type 2 Diabetes: Does Polypharmacy Involving Acid-Suppressing Medications Affect Vitamin B12 Levels? Diabetes Metab Syndr Obes. 2020 Jun 18;13:2093-2108. doi: 10.2147/DMSO.S237454.

Capitolul 18.3. Medicația incretinică

Bogdan Timar

18.3.1. Introducere

În paradigma contemporană de management al diabetului zaharat tip 2, apare frecvent sintagma: „Este necesară atingerea țintelor glicemice, concomitent cu scăderea în greutate, protecția cardiovasculară și renală", ceea ce pana de curând era dificil de obținut simultan. Introducerea terapiei incretinice a fost unul dintre elementele principale din istoria diabetologiei care a făcut posibilă paradigma actuală.

Istoria terapiilor incretinice a început cu observația că **glucoza administrată oral determină o producție de insulină la nivel pancreatic mai crescută decât aceeași cantitate de glucoză administrată intravenos**. Acest fenomen a fost numit efect incretinic și a deschis perspectiva tratamentelor care modulează biodisponibilitatea sau sunt agoniști ai receptorilor hormonilor incretinici intestinali, în principal Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) și Glucoso-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) , îmbunătățind astfel controlul glicemic fără a asocia risc de hipoglicemie sau creștere în greutate. Ulterior, abordarea acestor terapii s-a extins dincolo de managementul glicemic: studii randomizate au demonstrat beneficii cardiovasculare și renale pentru mai mulți agoniști ai receptorului GLP-1, iar reprezentanți ai clasei terapiilor incretinice au schimbat modul de management al obezității și chiar al tulburărilor respiratorii din timpul somnului.

18.3.2. Fundamente fiziologice

18.3.2.1. GLP-1, GIP și mecanismul de reglare DPP-4

GLP 1 este un hormon secretat de celulele L intestinale (celule enteroendocrine ce se regăsesc preponderent la nivelul ileonului și al jejunului distal ce secretă GLP-1 și peptid YY) în momentul contactului cu chilul intestinal. Răspunsul este rapid — parțial mediat neuronal — și de scurtă durată, deoarece o enzimă, dipeptidil peptidaza 4 (DPP 4), degradează rapid hormonul activ, rezultând un timp de înjumătățire de aproximativ 2-5 minute. Receptorii GLP 1 sunt prezenți în diverse structuri ale organismului: în pancreas (celulele β și δ), la nivelul sistemului nervos central (SNC) (trunchiul cerebral și hipotalamus), la nivelul sistemului digestiv (stomac și intestin subțire), dar și la nivelul inimii și la nivel renal. Activarea acestor hormoni crește secreția de insulină într-o manieră dependentă de glicemie, suprimă secreția de glucagon atunci când nivelul glicemiei este crescut, încetinește golirea gastrică) și reduce apetitul, având, de asemenea, efecte cardio-metabolice suplimentare, cel mai probabil mediate prin căi vasculare, renale și inflamatorii. [1–4,9,21,25]

GIP este un hormon secretat de celulele K intestinale (celule enteroendocrine ce se regăsesc preponderent la nivelul proximal al intestinului subțire – duoden și jejun proximal) fiind rapid degradat de DPP-4. În condiții fiziologice normale, GIP acționează ca un hormon insulinotropic puternic în stare de normo- sau hiperglicemie și acționează de asemenea, asupra țesutului adipos. În diabetul zaharat de tip 2 (DZ2), efectul insulinotropic al GIP este diminuat, în timp ce răspunsul la GLP-1 rămâne în mare parte conservat — aspect care explică rolul fundamental al agoniștilor de receptor GLP-1 în reducerea glicemiei și care susține ipoteza că asocierea agonismului GIP la GLP-1 poate aduce beneficii terapeutice suplimentare. [7,8,10,25]

DPP-4 este o serin-exopeptidază omniprezentă (cunoscută și sub denumirea de CD26), care există atât sub formă ancorată de membrană, cât și sub formă solubilă. Prin clivarea peptidelor care prezintă în penultima poziție o prolină sau o alanină, DPP-4 acționează ca un veritabil cronometru biologic pentru incretinele active. Inhibarea sa prelungește durata de viață a GLP-1 și GIP endogene, amplificând și prelungind efectul fiziologic al acestora ce vizează în special augmentarea secreției de

insulină într-o manieră dependentă de glucoză și explicând, totodată, riscul scăzut de hipoglicemie caracteristic acestei clase terapeutice. [5–7,11,15,23]

18.3.2.2. Efectul incretinic în condiții fiziologice și în DZ2

Efectul incretinic explică de ce celula β prezintă un răspuns secretor mai intens postprandial, comparativ cu administrarea intravenoasă de glucoză la concentrație izoglicemică. La adulții sănătoși, incretinele contribuie la aproximativ jumătate din secreția de insulină postprandială. În DZ2, acest efect este diminuat: studiile de clamp euglicemic au demonstrat o reducere a răspunsului insulinotropic în urma acțiunii GIP la persoanele cu DZ2, ceea ce sugerează o disfuncție timpurie a celulelor β. În schimb, GLP-1 exogen, administrat în concentrații suprafiziologice, își păstrează potența insulinotropică. Această diferență explică eficacitatea superioară a agoniștilor de receptor GLP-1 în controlul glicemic și utilizarea lor mai devreme în practica medicală, comparativ cu strategiile bazate exclusiv pe stimularea receptorului GIP. [7–9,13]

La nivelul celulei β pancreatice, semnalizarea generată de hormonii incretinici determină creșterea cAMP și activarea PKA și Epac2, facilitând transportul vezicular al proinsulinei și exocitoza insulinei, doar atunci când apare depolarizarea membranei beta-celulare pancreatice mediată de glucoză. Prin acest mecanism, secreția de insulină rămâne strict dependentă de nivelul glicemiei, ceea ce explică riscul redus de hipoglicemie. În celulele α pancreatice, GLP-1 suprimă secreția de glucagon în condiții de hiperglicemie, ceea ce face ca nivelurile de glucagon în perioadele de post alimentar să fie relativ puțin afectate. La nivelul sistemului nervos central, GLP-1 activează căile hipotalamice POMC/CART și nucleii trunchiului cerebral, reducând senzația de foame și modulând circuitele recompensei alimentare; fibrele vagale contribuie suplimentar la aceste efecte. În tractul gastrointestinal, GLP-1 încetinește motilitatea antrală și duodenală și crește tonusul piloric — un efect mai pronunțat pentru agenții cu acțiune scurtă, remodelând astfel răspunsul postprandial. Efectele vasculare și renale sunt pleiotrope și includ natriureză, precum și semnalizare antiinflamatorie, mecanisme ce pot explica parțial beneficiile clinice observate. [1–4,9,21]

18.3.2.3. Cinetica secreției și metabolizarea de prim-pasaj

Concentrațiile active de GLP-1 ating valori maxime în circulația portală, însă o proporție semnificativă este inactivată înainte de a ajunge în circulația sistemică, deoarece DPP-4 este prezent în cantitate mare la nivelul epiteliului intestinal și al endoteliului vascular. Ca urmare, nivelurile plasmatice de GLP-1 cu efect endocrin rămân relativ reduse, sugerând că semnalizarea paracrină și neurocrină – de exemplu la nivelul aferenților vagali, neuronilor enterici și capilarelor insulare – poate avea o importanță cel puțin egală cu cea a semnalizării endocrine clasice. DPP-4 clivează dipeptidul N-terminal His-Ala din GLP-1 și GIP, generând metaboliții GLP-1(9–36) și GIP(3–42), iar ulterior neprilizina și alte peptidaze degradează aceste fragmente trunchiate. Metabolitul GLP-1(9–36) poate exercita efecte vasculare independente de receptorul GLP-1 în modelele preclinice, însă relevanța sa clinică rămâne încă neclară. [3–5,15]

18.3.2.4. Microcircuitul insular: interacțiunea dintre celulele β, α și δ

Incretinele reglează interacțiunile dintre celulele pancreatice secretoare de insulină. La nivelul celulelor β, semnalizarea Gs → cAMP activează PKA și Epac2, favorizând închiderea canalelor KATP, influxul de Ca^{2+}, transportul granulelor și exocitoza. Pe termen lung, activarea receptorului GLP-1 stimulează expresia genică a celulelor β (PDX1, MafA), căile de supraviețuire și rezistența la stres. În celulele α, GLP-1 inhibă în principal secreția de glucagon în condiții de hiperglicemie, direct precum și indirect prin somatostatina secretată de celulele δ, contribuind la controlul excesului postprandial de glucagon. Aceste bucle de feedback paracrin explică de ce terapiile cu incretine îmbunătățesc ambele faze ale secreției de insulină și atenuează suprasecreția de glucagon în DZ2. [1–4,9]

18.3.2.5. Sistemul nervos central și căile vagale

GLP-1 periferic interacționează cu căile vagale și cu nucleii trunchiului cerebral, în timp ce la nivel central, neuronii preproglucagonici din nucleul tractului solitar transmit semnale către regiunile hipotalamice și mezolimbice, reducând senzația de foame și modulând recompensele alimentare. Activarea farmacologică a receptorilor GLP-1 combină sațietatea homeostatică – prin stimularea căii POMC/CART și inhibarea AgRP/NPY ducând astfel la reducerea consumului alimentar de tip hedonic și susținând implicit scăderea ponderală pe termen lung. [1–4]

18.3.2.6. Golirea gastrică și tahifilaxia

Agoniștii receptorului GLP-1 cu acțiune scurtă încetinesc marcant și persistent golirea gastrică, ceea ce explică efectul lor puternic asupra glicemiei postprandiale. În cazul agenților cu acțiune prelungită, se dezvoltă tahifilaxia la nivelul interacțiunii vag-enterice, determinând o revenire treptată a golirii gastrice către valorile inițiale, fără a afecta însă controlul glicemic. Această diferență farmacologică ghidează alegerea terapeutică la pacienții cu variabilitate glicemice crescuta postprandială sau cu risc de gastropareză. [4]

18.3.2.7. Fiziologia renală și cardiovasculară

GLP 1 stimulează natriureza (cel mai probabil prin inhibarea antiporterului sodiu-hidrogen la nivelul tubului proximal renal) și exercită efecte antiinflamatorii și endoteliale care contribuie la beneficiile cardiovasculare și renale. De asemenea, GLP-1 îmbunătățește rigiditatea arterială, scade moderat tensiunea arterială și favorizează scăderea ponderală. Receptorii GIP din țesutul adipos influențează metabolismul lipidic, iar co-agonismul farmacologic GIP și GLP-1 pare să potențeze pierderea în greutate și răspunsul insulinotropic, chiar și în contextul reducerii acțiunii fiziologice a GIP în DZ2. [1–4]

18.3.2.8. Măsurarea efectului incretinic

În cercetare, efectul incretinic este evaluat prin compararea secreției de insulină în timpul administrării de glucoză orală cu secreția de insulină obținută prin perfuzie intravenoasă de glucoză izoglicemică, care reproduc același profil glicemic. Efectul incretinic (%) se calculează adesea astfel: 100 × (AUC insulină orală – AUC insulină intravenoasă) / AUC insulină orală. În practica clinică, acest parametru este rareori măsurat direct, în schimb se utilizează teste mai standardizate, precum mesele mixte standardizate sau evaluarea modelelor postprandiale prin monitorizare continuă a glicemiei (CGM). [7,13]

18.3.2.9. Mecanisme postulate pentru reducerea efectului incretinic în DZ2

1. **Rezistența celulelor β la GIP**. Hiperglicemia cronică și lipotoxicitatea determină scăderea expresiei receptorilor pentru GIP și alterarea semnalizării post-receptor, ceea ce atenuează răspunsul insulinotropic la GIP în condiții fiziologice. Această rezistență pare a fi parțial reversibilă odată cu normalizarea glicemiei și a greutății (de exemplu, după chirurgia bariatrică), susținând ipoteza unui „mediu toxic” drept mecanism patogenetic. [7–9]
2. **Sensibilitatea la GLP-1 este relativ menținută**. Celulele β își mențin capacitatea de semnalizare la concentrații suprafiziologice de GLP-1; de aceea, agoniștii receptorului GLP-1 (GLP-1 RA) sunt eficienți chiar și atunci când GIP nu este. Reduceri modeste ale secreției de GLP-1 au fost raportate variabil în obezitate și DZ2, dar acestea nu explică în totalitate defectul incretinic. [1–4,7]
3. **Activitatea și distribuția DPP-4**. Nivelurile circulante de DPP-4 cresc în obezitate și DZ2 (cu surse expresie semnificativă în țesutul adipos și celulele imune), ceea ce poate accelera inactivarea incretinelor și exercita efecte asemănătoare adipokinelor, agravând rezistența la

insulină. Acest context face ca inhibiția DPP-4 să fie justificată din punct de vedere fiziologic în stadiile incipiente ale bolii. [5–7,11]

4. **Dezechilibrul paracrin intra-insular**. În DZ2, secreția excesivă de glucagon a celulelor α și disfuncția celulelor δ diminuează efectul inhibitor al GLP-1 asupra glucagonului, menținând hiperglicemia postprandială chiar și în prezența unor niveluri normale sau crescute de insulină. Terapia cu incretine contribuie la restabilirea parțială a acestui dialog intra-insular. [1–4]
5. **Susceptibilitate genetică**. Variantele care afectează transcripția insulară (de exemplu, TCF7L2) sunt asociate cu un efect incretinic redus și cu semnalizare β-celulară compromisă, ceea ce poate explica variabilitatea răspunsurilor clinice. [1–3]
6. **Transportul intestinal și microbiomul**. Încetinirea golirii gastrice, modificările rezervelor de săruri biliare și metaboliții microbieni pot remodela stimulii celulelor L și K. După intervențiile metabolice, livrarea rapidă a nutrienților în intestinul distal crește semnificativ secreția de GLP-1 și restabilește efectul incretinic, evidențiind flexibilitatea sistemului. [1–4]

Per ansamblu, DZ2 se caracterizează printr-o disfuncție dual a sistemului incretinic, afectând atât secreția, cât și semnalizarea hormonilor – preponderent datorită rezistenței la GIP, concomitent cu păstrarea răspunsului farmacologic la GLP-1 . Această particularitate explică ierarhia clinică a eficacității terapeutice (agonisti GLP 1/agonisti duali > inhibitori DPP 4 pentru controlul glicemic și scăderea în greutate) și susține datele privind efectele organo-protective ale analogilor umani de GLP-1 cu acțiune prelungită. [1–4,7–9,25]

18.3.2.10. Caracteristici farmacologice ale terapiilor

Există două categorii extinse de agoniști GLP-1: agenți derivați din exendin-4 (exenatidă, lixisenatidă) și analogi umani ai GLP-1 (liraglutidă, semaglutidă, dulaglutidă, albiglutidă). Agenții derivați din exendin prezintă, de regulă, acțiune scurtă, cu efecte mai pronunțate asupra golirii gastrice și un risc mai crescut de dezvoltare a anticorpilor anti-medicament. În schimb, analogii umani asigură o activare continuă a receptorilor pe parcursul a 24 de ore, cu impact semnificativ asupra glicemiei bazale și globale, și un profil de beneficii cardiometabolice bine documentat. Modificările structurale—cum ar fi acilarea cu acizi grași, fuziunea cu albumină sau IgG și substituțiile în scheletul peptidic—determină durata de acțiune și distribuția tisulară a moleculelor. O altă clasă terapeutică este reprezentată de agoniștii duali (tirzepatidă) ai receptorilor GLP-1 și GIP. [2–4]

18.3.3. Clase farmacologice în practica clinică

18.3.3.1. Inhibitorii DPP-4

Inhibitorii DPP 4 (iDPP 4) blochează degradarea enzimatica a incretinelor endogene, crescând de aproximativ două trei ori concentrațiile active de GLP 1 și GIP postprandial. Acest mecanism determină o reducere moderată a HbA1c (în medie 0,5–0,8 puncte procentuale), mai evidentă la pacienții cu valori inițiale crescute ale HbA1c sau cu o durată mai scurtă a DZ2. Efectul este mai pronunțat asupra glicemiei postprandiale, iar riscul intrinsec de hipoglicemie este absent. Trebuie menționat că utilizarea iDPP-4 poate potența riscul de hipoglicemie al secretagogelor (derivați de sulfoniluree și meglitinide) sau a celui întâlnit în cursul tratamentului cu insulină. În general, această clasă de medicamente este neutră din punct de vedere ponderal, neutră din punct de vedere al riscului cardiovascular (excepție saxagliptina care poate crește riscul de agravare al insuficienței cardiace) și bine tolerată. [5–7,15–17,20,21,25]

Cinci agenți iDPP-4 sunt utilizați pe scară largă — **sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin și linagliptin** — disponibili și în diverse combinații fixe (cu metformin sitagliptin/metformin, vildagliptin/metformin, saxagliptin/metformin, sau cu inhibitori SGLT2 precum dapagliflozin/saxagliptin sau empagliflozin/linagliptin, iar în anumite regiuni și cu pioglitazonă).

Administrarea se face, de regulă, o dată pe zi, însă necesită ajustări specifice în concordanță cu funcția renală: sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin și alogliptin impun reducerea dozelor la valori scăzute ale eGFR, în timp ce linagliptin nu necesită ajustări. Monitorizarea periodică a funcției renale rămâne recomandată în practica curentă. [7,20–24]

18.3.3.1.1. Interacțiuni medicamentoase

Saxagliptinul este substrat al izoenzimelor CYP3A4/5, necesitând reducerea dozei în prezența inhibitorilor puternici. Linagliptinul prezintă interacțiuni cu P-gp, de regulă fără relevanță clinică. Sitagliptinul și alogliptinul au puține interacțiuni semnificative. În cazul vildagliptinului și al alogliptinului, insuficiența hepatică impune prudență în utilizare. [21–24]

18.3.3.1.2. Eficacitate clinică

La pacienții tratați cu metformin și valori ale HbA1c aproximativ 8–9%, asocierea unui inhibitor de DPP-4 determină, în medie, o reducere suplimentara a HbA1c cu aproximativ 0,6–0,8% (cu un efect ușor mai pronunțat în cazul vildagliptinului) în decurs de 24–52 de săptămâni. Efectul absolut este mai pronunțat atunci când tratamentul este inițiat precoce, respectiv la pacienții cu HbA1c inițial mai ridicat. Intervenția cu iDPP-4 are impact asupra greutății corporale și tensiunii arteriale. [16,17,20]

18.3.3.1.3. Siguranță cardiovasculară

Studiile TECOS (sitagliptin), EXAMINE (alogliptin) și CARMELINA/CAROLINA (linagliptin) au arătat un profil neutru asupra evenimentelor cardiovasculare majore (MACE). În schimb, studiul SAVOR-TIMI 53 (saxagliptin) a raportat o creștere a spitalizărilor la pacienții cu insuficiență cardiacă. Niciun inhibitor de iDPP-4 nu a demonstrat o reducere semnificativa a evenimentelor cardiovasculare majore (MACE). [11–15]

18.3.3.1.4. Profil de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse includ rinofaringita, infecțiile respiratorii superioare și cefaleea. Reacțiile mult mai rare, dar semnificative clinic, includ pancreatita (pacienții trebuie instruiți să recunoască simptomele sugestive), artralgia severă și pemfigoidul bulos, raportate preponderent în observații de farmacovigilență. În practica clinică, principala cauză evitabilă de reacții adverse este neajustarea dozei conform funcției renale. [18–20,23]

18.3.3.1.5. Ajustarea dozelor de iDPP-4 în funcție de rata de filtrare glomerulară estimată

Sitagliptin: 100 mg/zi (eGFR > 30mL/min); 50 mg/zi (eGFR între 15 și 30 mL/min); boală renală în stadiul terminal: 25 mg/zi.

Vildagliptin: 100mg/zi (eGFR > 60mL/min); 50 mg/zi (eGFR<60 mL/min)

Saxagliptin: 5 mg/zi (eGFR> 45mL/min); 2,5 mg/zi (eGFR ≤45sau în asociere cu inhibitori potenți CYP3A4/5)

Alogliptin: 25 mg/zi (eGFR > 30 mL/min); 12,5 mg/zi(eGFR între 15 și 30 mL/min); 6,25 mg (boală renală în stadiu terminal)

Linagliptin: 5 mg zilnic, fără ajustare în funcție de parametrii renali.

18.3.3.1.6. Poziționarea iDPP-4

Inhibitorii DPP-4 rămân o opțiune eficientă la pacienții care necesită un tratament oral, simplu și bine tolerat, precum adulții vârstnici cu risc crescut de hipoglicemie sau cei care nu tolerează agoniștii receptorului de GLP-1. Asocierea lor cu un GLP-1 RA nu este recomandată, deoarece prezintă mecanisme de acțiune suprapuse și nu oferă un beneficiu suplimentar. [25]

18.3.3.2. Agoniști ai receptorului de GLP-1

GLP-1 RA reproduc și amplifică efectele fiziologice ale GLP 1: stimulează secreția de insulină dependentă de glucoză, suprimă glucagonul atunci când nivelul glicemiei este ridicat, încetinesc viteza

de golire gastrică (mai ales agenții cu acțiune scurtă) și reduc apetitul prin acțiune centrală. Profilul clinic rezultat este consecvent: scădere substanțială a HbA1c (≈0,8–1,9%), risc scăzut de hipoglicemie și scădere ponderală semnificativă, care crește odată cu doza și potența. Efectele acestei clase de medicamente includ reduceri ușoare ale tensiunii arteriale sistolice și creșterea moderată a frecvenței cardiace în repaus. [1–4,21,25,35,37]

18.3.3.2.1. Forme farmaceutice și particularitățile acestora

Exenatida cu acțiune scurtă (administrată de două ori pe zi) și lixisenatida (administrată o dată pe zi) își exercită efectul glicemic preponderent prin încetinirea golirii gastrice și atenuează astfel vârfurile postprandiale. Agenții cu acțiune prelungită—liraglutida (zilnic), exenatida cu acțiune prelungită (săptămânal), dulaglutida (săptămânal) și semaglutida (săptămânal)—acționează pe parcursul a 24 de ore, cu efecte consistente atât asupra glicemiei bazale, cât și postprandiale. Semaglutida administrată zilnic sub formă de comprimate orale, co-formulată cu un potențator de absorbție (SNAC) oferă opțiunea tratamentului oral pentru pacienții care nu doresc un preparat injectabil, dar administrarea necesită atenție: se recomandă utilizarea pe stomacul gol cu maximum 120 mL apă și un post alimentar consecutiv administrării de cel puțin 30 de minute înainte de ingestia de alimente sau de administrarea altor medicamente. De asemenea, asocierea concomitentă cu levotiroxină crește biodisponibilitatea acesteia cu aproximativ 33%; separarea administrării și monitorizarea TSH sunt recomandate la pacienții care primesc terapie substitutivă tiroidiană. Două combinații fixe—iDegLira (insulină degludec/liraglutidă) și iGlarLixi (glargină/lixisenatidă)—pot simplifica regimurile la pacienții deja tratați cu insulină bazală, reducând numărul injecțiilor și efectele gastrointestinale. [14,33,34,46–49]

18.3.3.2.2. Titrarea AR GLP-1

În vederea creșterii tolerabilității și a minimizării riscului de efecte adverse gastrointestinale, dozele terapeutice de GLP-1 RA se ating prin titrare progresivă a dozelor, după cum urmează:

Liraglutidă: 0,6 mg zilnic × 1 săptămână → 1,2 mg; se poate crește la 1,8 mg dacă este necesar și tolerat, după cel puțin o săptămână de utilizare a dozei de 1,2 mg.

Dulaglutidă: În funcție de disponibilitatea regionala a dozelor, se poate utiliza monodoza de 1,5 mg săptămânal sau regimul de titrare: 0,75 mg săptămânal → 1,5 mg → 3,0 mg → 4,5 mg (cu titrarea dozei la intervale de ≥4 săptămâni).

Semaglutidă s.c.: 0,25 mg săptămânal × 4 săptămâni → 0,5 mg în continuare; se poate crește doza, în funcție de obiective și tolerabilitate la 1,0 mg (sau în anumite regiuni la 2,0 mg) după cel puțin 4 săptămâni de utilizare a dozei de 0,5 mg/săptămână.

Exenatidă IR: 5 µg de două ori pe zi × 1 lună → 10 µg de două ori pe zi, înainte de mese.

Lixisenatida: 10 µg o dată pe zi timp de 14 zile, apoi 20 µg o dată pe zi.

Semaglutida orală: 3 mg o dată pe zi timp de 30 de zile, ulterior 7 mg; se poate crește la 14 mg (după utilizarea timp de 2 luni a dozei de 7mg) dacă este necesar. Trebuie menționat că în anul 2025, autoritățile au aprobat a doua generație de formulare a semaglutidei orale în urma studiilor de bioechivalență, după cum urmează: Rybelsus 2G 1,5 mg (echivalent Rybelsus 3 mg), Rybelsus 2G 3mg (echivalent Rybelsus 7 mg) respectiv Rybelsus 2G 9 mg (echivalent Rybelsus 14 mg).

Combinații fixe (IDegLira/iGlarLixi): se utilizează unitățile specifice pen-ului de administrare, cu titrare în funcție de glicemia bazală; nu se asociază cu un alt AR GLP-1 sau cu altă insulină bazală. [46–49]

18.3.3.2.3. Utilizare și păstrare

Injecțiile se administrează în abdomen, coapsă sau braț, cu rotația locurilor pentru a preveni iritațiile. Pen-urile se păstrează de regulă la frigider înainte de prima utilizare și pot fi menținute ulterior la temperatura camerei pentru o perioadă limitată — conform indicațiilor din prospect și etichetă, pentru

a evita erorile. Regulile pentru dozele omise diferă între produse; la agenții săptămânali, o doză întârziată poate fi administrată în decurs de câteva zile, conform instrucțiunilor specifice.

18.3.3.2.4. Efecte renale și cardiovasculare

Studiile observaționale au sugerat inițial că agoniștii receptorului GLP-1 ar putea avea efect protector renal, ipoteză confirmată ulterior prin studii randomizate. Studiul FLOW a demonstrat că **semaglutida 1,0 mg săptămânal reduce riscul de evenimente renale majore și deces de cauză cardiovasculară la pacienții cu DZ2 și boală cronică de rinichi**, fundamentând recomandările ghidurilor actuale.

Pentru semaglutidă, liraglutidă și dulaglutidă, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de eGFR, însă deshidratarea indusă de efectele gastrointestinale poate precipita episoade de insuficiență renală acută; hidratarea adecvată și respectarea regulilor sick-day trebuie reiterate pacienților. Excepțiile din rezumatul caracteristicilor produsului rămân valabile: exenatida IR este contraindicată la pacienții cu clearance al creatininei <30 mL/min (precauție la 30–50 mL/min), exenatida ER nu este recomandată la eGFR <45 mL/min/1,73 m², iar lixisenatida este contraindicată în stadiul terminal al bolii cronice de rinichi. [6,26,27,36,53–55]

Din perspectiva efectelor cardiovasculare, mai multe studii clinice au arătat că **AR GLP-1 reduc riscul de evenimente cardiovasculare majore (MACE)**. Trialurile LEADER (liraglutidă), SUSTAIN-6 (semaglutidă s.c.), SOUL (semaglutidă orală), REWIND (dulaglutidă) și HARMONY OUTCOMES (albiglutidă) au raportat rezultate pozitive, în timp ce EXSCEL (exenatidă QW) și ELIXA (lixisenatidă la pacienți cu sindrom coronarian acut recent) au fost neutre. [28–35,40]

18.3.3.2.5. Efecte adverse, tolerabilitate și precauții

Cele mai frecvente reacții adverse sunt gastrointestinale, de obicei corelate cu doza și tranzitorii: greață, vărsături, diaree sau constipație. Strategiile de prevenție includ: titrarea lentă a dozei, mese mici cu conținut redus de grăsimi și oprirea alimentației odată cu apariția sațietății. Un plan structurat de gestionare a simptomelor presupune creșterea treptată a dozei doar după ≥4 săptămâni; în caz de exacerbare, se recomandă revenirea la doza anterioară și prelungirea intervalului de titrare. Pe termen scurt, pot fi utilizate antiemetice sau prokinetice, dacă este necesar. [25]

Afecțiunile vezicii și căilor biliare sunt rare, dar bine documentate; pacienții trebuie instruiți privind simptomele de alarmă. Pancreatita este foarte rară, iar relația cauzală rămâne incertă; tratamentul trebuie întrerupt dacă se suspectează apariția unui episod de pancreatită acută. În studiul SUSTAIN-6 s-a observat un posibil semnal de retinopatie (agravare precoce a retinopatiei), mai ales la pacienții cu valori mari inițiale ale HbA1c și retinopatie preexistentă, semnal care a fost asociat mai degrabă reducerii bruște a HbA1c și nu neapărat moleculei în sine; în aceste cazuri se recomandă monitorizare oftalmologică atentă la intensificarea rapidă a terapiei. Agoniștii GLP-1 umani, cu acțiune prelungită, poartă un avertisment privind riscul de carcinom medular tiroidian și sindrom MEN2 (bazat pe modele animale, fără confirmare la om); monitorizarea de rutină a calcitoninei nu este recomandată. Sarcina și alăptarea reprezintă, în general, contraindicații. În cazul unei sarcini planificate, semaglutida trebuie întreruptă cu cel puțin 2 luni înainte de concepție, datorită timpului lung de eliminare. [29,33,37,39,46–47,51]

18.3.3.2.6. Indicații pentru obezitate, MASLD și cardiologie preventivă

Mai multe terapii pe bază de GLP 1 sunt aprobate pentru gestionarea cronică a greutății, independent de prezența diabetului zaharat (DZ). În studiul SELECT, semaglutida 2,4 mg săptămânal a redus MACE cu aproximativ 20% la adulții supraponderali sau obezitate, fără DZ, evidențiind rolul tratamentului obezității ca strategie de prevenție cardiovasculară. Date recente și studii în desfășurare sugerează beneficii și asupra grăsimii hepatice și steatohepatitei la persoanele cu disfuncție metabolică. Deși etichetarea nu este încă universal aprobată, se utilizează tot mai frecvent agenți GLP 1 atunci când

boala steatotică hepatică asociată unei disfuncții metabolice (MASLD) coexistă cu DZ2 și obezitatea. [37–38]

18.3.3.3. Agoniștii duali ai receptorilor de GIP și GLP-1

Tirzepatida este un agonist dual al GIP și GLP-1 care, printr-o singură moleculă al cărei design a pornit de la molecula GIP umană, cu o serie de modificări ce fac să stimuleze și receptorul de GLP-1, activează simultan receptorii GIP și GLP-1, ceea ce amplifică îmbunătățirea controlului glicemic și pierderea în greutate prin efecte atât pancreatice, cât și centrale. Timpul de înjumătățire al moleculei de tirzepatidă permite administrarea o dată pe săptămână. În DZ2, tirzepatida determină o scădere a HbA1c mai mare decât AR GLP-1 și produce o pierdere ponderală superioară, în concordanță cu ipoteza implicării receptorului de GIP în reglarea energetică. De asemenea, determină o modestă scădere a tensiunii arteriale și o creștere ușoară a ritmului cardiac, similară AR GLP-1, iar efectele gastrointestinale rămân cele mai frecvente reacții adverse, fiind gestionabile prin titrare lentă centrată pe pacient. Inițierea tirzepatidei se face cu doza de 2,5 mg/săptămână (timp de o lună), urmată de continuarea terapiei cu 5 mg/săptămână. Daca obiectivele terapeutice nu sunt atinse, cu o periodicitate lunară doza poate fi escaladată consecutiv la 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, respectiv 15 mg. Se recomandă ca dozele de 7,5 mg și 12,5 mg să fie utilizate doar ca doze de pasaj, timp de o lună, urmate de dozele de menținere (10 respectiv 15 mg).

Alături de DZ2, tirzepatida este aprobată pentru managementul cronic al greutății devenind în 2024, și primul medicament aprobat de FDA pentru apneea obstructivă în somn la adulții cu obezitate, studiul SURMOUNT-AOS demonstrând îmbunătățiri ale indicilor apnee-hipopnee și ale parametrilor relevanți pentru pacient odată cu pierderea ponderală. Studiul comparativ SURMOUNT-5 a arătat o pierdere în greutate mai mare decât semaglutida 2,4 mg, iar în ceea ce privește protecția cardiovasculară, SURPASS-CVOT a confirmat non-inferioritatea față de dulaglutidă pentru MACE-3 la pacienții cu DZ2 și patologie cardiovasculară. Evaluarea completă comparativă între tirzepatidă și AR GLP-1 este în prezent în desfășurare, iar studiul SURMOUNT-MMO analizează la momentul actual impactul asupra morbidității și mortalității la pacienții cu obezitate. [16,30,42–45,50]

Tirzepatida prezintă o serie de precauții similare altor AR GLP-1, inclusiv avertismentul privind riscul de carcinom medular tiroidian și sindrom MEN2, raportat pe baza datelor preclinice. Pancreatita rămâne un eveniment rar, iar afecțiunile biliare pot apărea ocazional, motiv pentru care pacienții trebuie instruiți asupra simptomelor sugestive. Deshidratarea secundară efectelor gastrointestinale poate precipita insuficiența renală acută, ceea ce face necesară monitorizarea atentă și aplicarea regulilor de tip sick-day. O particularitate clinică importantă a tirzepatidei este impactul său asupra expunerii la contraceptivele orale, care poate fi redusă, recomandându-se utilizarea unei metode contraceptive non-orale sau a unei metode de barieră suplimentare pentru cel puțin 4 săptămâni după inițiere și după fiecare creștere treptată a dozei. [42,44,57–58]

18.3.3.4. Algoritmi de inițiere

18.3.3.4.1. Alegerea între iDPP-4, AR GLP-1 și agoniștii duali GIP & GLP-1

Această alegere se bazează pe problema clinică dominantă a pacientului. La pacienții cu DZ2 și patologie aterosclerotică sau cu risc cardiovascular crescut, se recomandă un agonist GLP-1 cu beneficii cardiovasculare demonstrate, precum liraglutida, dulaglutida sau semaglutida, iar tirzepatida poate fi preferată atunci când obiectivul major este reducerea semnificativă a greutății. Asocierea cu un inhibitor SGLT2 este indicată atunci când se urmărește protecția renală sau a insuficienței cardiace, cu condiția ca tratamentul să fie bine tolerat. La pacienții cu boală cronică de rinichi, semaglutida (FLOW) oferă protecție renală suplimentară alături de efectul de scădere a glicemiei. Atunci când obezitatea sau sindromul de apnee obstructivă în somn reprezintă prioritățile principale, semaglutida 2,4 mg și tirzepatida sunt alegeri de primă linie. În schimb, dacă este necesar un tratament oral suplimentar, bine

tolerat, care să reducă nivelul glicemiei, fără scădere ponderală semnificativă, la un pacient cu DZ2 fără risc cardiovascular sau renal crescut, inhibitorii DPP-4 rămân o opțiune rezonabilă. Este important de evitat asocierea unui agonist GLP-1 cu un inhibitor DPP-4, întrucât aceasta nu aduce beneficii suplimentare. [25–27,28–38,50]

18.3.3.4.2. Inițierea și escaladarea treptată a dozelor

Principiul de bază pentru maximizarea tolerabilității este de a începe cu doze mici de AR GLP-1 care urmează să fie titrate lent, în funcție de tolerabilitate. Cele mai multe episoade de greață apar ca reacții dependente de doză și sunt tranzitorii; pacienții trebuie sfătuiți să consume mese mici, cu un conținut redus de grăsimi, să oprească alimentația odată ce apare senzația de sațietate și să acorde atenție unei hidratări adecvate. În asocierea unui agonist GLP-1 sau a tirzepatidei cu insulină sau secretagoge (derivați de sulfoniluree sau meglitinide), este esențială reducerea preventivă a dozei de secretagog (adesea cu aproximativ 50% dacă HbA1c <8,5%) respectiv ajustarea insulinei prandiale și/sau bazale, cu un plan clar de re-titrare ghidat de monitorizarea glicemiei prin SMBG sau CGM. O regulă practică, atunci când HbA1c este aproape de țintă, este reducerea insulinei bazale cu aproximativ 10–20% și a celei prandiale cu 20–30%, urmată de re-titrarea treptată pentru atingerea țintelor glicemice à jeun și postprandiale. [25,41]

Pentru semaglutida orală, este important să se acorde timp educației pacientului privind regulile stricte de administrare: comprimatul trebuie luat dimineața, pe stomacul gol, cu o cantitate mică de apă (maxim 120 mL – pentru administrarea corectă poate fi utilizat paharul standardizat, pus frecvent la dispoziție de producător in kit-ul de inițiere), iar alimentația și celelalte medicamente trebuie amânate minimum 30 de minute. De asemenea, este necesar să se discute potențialele interacțiuni medicamentoase, cum ar fi cu levotiroxina, care poate necesita ajustări sau monitorizare atentă. În ceea ce privește combinațiile cu raport fix, precum IDegLira sau iGlarLixi, prescrierea trebuie să urmeze algoritmii specificați în rezumatul caracteristicilor produsului, iar asocierea cu un alt agonist GLP-1 separat nu este recomandată. [46–49]

18.3.3.4.3. Strategii de schimbare și ajustare a tratamentului

• DPP-4i → GLP-1 RA: administrarea de iDPP-4 se întrerupe în ziua începerii tratamentului cu AR GLP-1 (ultima doză de DPP-4i în ziua de dinaintea zilei de începere a tratamentului cu AR GLP-1). Se așteaptă un efect mai pronunțat asupra HbA1c și asupra scăderii greutății corporale odată cu trecerea la GLP-1 RA.

• AR GLP-1 → tirzepatidă: tirzepatida se inițiază după următoarea doză programată de GLP-1 RA (săptămânal), cu doza de 2,5 mg/săptămână; este posibilă apariția temporară a simptomelor gastrointestinale în timpul tranziției.

• AR GLP-1 cu acțiune scurtă → AR GLP-1 cu acțiune lungă: pacientul trece la următoarea doză fără a fi necesară întreruperea tratamentului; dacă reacțiile adverse gastrointestinale au determinat schimbarea, doza se reduce cu o treaptă de titrare.

• Adăugarea de insulină bazală: în caz de hiperglicemie persistentă à jeun, în pofida administrării maxime de GLP-1 RA sau agonist dual, se poate adăuga insulină bazală sau se poate trece la un produs cu raport fix, în locul insulinei prandiale, acolo unde este posibil. [25,46–49]

18.3.3.4.4. Administrarea la populații speciale

• Vârstnici/fragili: se prioritizează agenții administrați o dată pe săptămână pentru ușurință; este necesară monitorizarea atentă a deshidratării și a pierderii în greutate care depășește obiectivele.

• BRC, dializă: se respectă valorile limită ale RFG-ului conform indicațiilor produsului (restricții pentru exenatidă și lixisenatidă); la pacienții hemodializați se pot utiliza inhibitori DPP-4 și AR GLP-1 cu acțiune prelungită, cu o supraveghere atentă a toleranței gastrointestinale; colaborarea cu specialiști nefrologi este esențială. [26,53–55]

• Boli hepatice/MASLD: inhibitorii GLP-1 și agoniștii duali contribuie la reducerea greutății și pot diminua grăsimea viscerală hepatică; se recomandă monitorizarea simptomatologiei biliare.

• Pediatrie: anumite molecule GLP-1 (de exemplu, liraglutidă, dulaglutidă) au indicații pediatrice pentru DZ2 în anumite regiuni; se respectă ghidurile naționale și se monitorizează creșterea și dezvoltarea sexuală. În Europa, în anul 2025, liraglutida este aprobată pentru tratamentul diabetului zaharat tip 2 începând cu vârsta de 10 ani iar pentru tratamentul obezității începând cu vârsta de 12 ani, semaglutida este aprobată pentru tratamentul obezității începând cu vârsta de 12 ani iar dulaglutida este aprobată pentru tratamentul diabetului zaharat tip 2 începând cu vârsta de 10 ani.

• DZT1/LADA: nu este aprobat; studiile cu eșantioane mici indică efecte asupra glicemiei și greutății, dar utilizarea de rutină nu este recomandată în afara studiilor clinice.

18.3.3.4.5. Conduita peri-procedurală

Ghidurile actualizate recomandă continuarea tratamentului cu GLP-1 RA la majoritatea pacienților supuși unor proceduri elective. Pentru pacienții care experimentează greață persistentă, gastropareză cunoscută sau simptome gastrointestinale cu risc crescut, se poate individualiza abordarea terapeutică - temporizând o doză, utilizând o dietă lichidă pre-procedurală sau aplicând precauții pentru căile respiratorii. Dacă o doză este temporizată, aceasta se reia odată ce reluarea alimentatie pe cale orală este posbilă. [31–32]

18.3.3.4.6. Sănătatea reproducerii și retinopatia

Terapiile incretinice sunt contraindicate în timpul sarcinii și, în general, evitate în timpul alăptării. Pentru concepția planificată, semaglutida se oprește cu cel puțin 2 luni preconcepțional.

În cazul tirzepatidei, se recomandă contracepție suplimentară prin utilizarea metodelor de contracepție non-orală sau tratament de rezervă timp de 4 săptămâni după inițiere și după fiecare escaladare a dozei. La pacienții cu retinopatie diabetică avansată și HbA1c inițial ridicat, se planifică o monitorizare oftalmologică mai atentă în timpul îmbunătățirii rapide a glicemiei pentru a reduce riscul de agravare precoce. [29,39,51,57–58]

18.3.3.4.7. Interacțiuni și precauții speciale

Semaglutidă orală: trebuie administrată pe stomacul gol, cu maximum 120 ml apă și se așteaptă ≥30 minute înainte de masă; expunerea la levotiroxină poate crește cu ~33%, astfel cele 2 medicamente trebuie administrate separat recomandându-se monitorizarea consecutivă a TSH-ului.

Warfarină/DOAC: golirea gastrică întârziată poate modifica Tmax pentru unele medicamente orale; se recomandă monitorizarea INR la inițierea terapiei cu GLP-1 RA, deși efectele semnificative clinic sunt mai rare.

Tirzepatida: poate reduce expunerea la contraceptivele orale, motiv pentru care se recomandă utilizarea de contracepție de rezervă sau non-orală după inițiere și la creșterea dozei. [31–32,46–47,57–58]

18.3.4. Sumarul dovezilor din studii

LEADER (liraglutidă). Într-un studiu care a inclus peste 9.000 de adulți cu DZ2 și risc cardiovascular ridicat, liraglutida a asociat reducerea MACE și mortalitatea cardiovasculară comparativ cu placebo. Evenimentele adverse gastrointestinale au fost mai frecvente, dar apariția pancreatitei a fost rară. [28]

SUSTAIN-6 (semaglutidă s.c.). Pe o perioadă de aproximativ 2 ani, semaglutida a redus MACE la pacienții cu DZ2 și risc crescut. Studiul a evidențiat o rată mai mare de complicații ale retinopatiei, probabil datorită agravării precoce la pacienții cu boală preexistentă și scăderii rapide a HbA1c, subliniind necesitatea monitorizării oftalmologice la pacienții susceptibili. [29]

REWIND (dulaglutidă). Acest studiu a înrolat aproape 10.000 de participanți, majoritatea fără evenimente cardiovasculare anterioare. Dulaglutida a redus MACE, susținând utilizarea GLP-1 RA pentru prevenția primară în DZ2. [30]

HARMONY OUTCOMES (albiglutidă). La pacienții cu DZ2 și patologie aterosclerotică, albiglutida a redus MACE; deși produsul a fost ulterior retras din motive comerciale, studiul confirmă semnalul de clasă al GLP-1 RA. [31]

EXSCEL (exenatidă cu eliberare prelungită) și ELIXA (lixisenatidă). Studiile care au utilizat derivați de exendină au fost neutre pentru MACE; ELIXA s-a concentrat pe o populație recent afectată de sindrom coronarian acut. Neutralitatea rezultatelor ajută la alegerea agentului atunci când beneficiul cardiovascular reprezintă prioritatea principală. [32–33]

PIONEER-6 și SOUL (semaglutidă orală). PIONEER-6 a demonstrat siguranța cardiovasculară, iar SOUL (2025) a arătat ulterior reducerea MACE, aliniind rezultatele semaglutidei orale cu cele ale formei injectabile. [34–35]

FLOW (semaglutidă s.c.). La pacienții cu DZ2 și BCR, semaglutida 1,0 mg săptămânal a redus evenimentele renale majore și mortalitatea cardiovasculară; studiul a fost oprit prematur pentru eficacitate și a influențat ghidurile pentru BCR. [36]

SELECT (semaglutidă s.c. 2,4 mg/săptămână). La adulții supraponderali sau obezi fără DZ, administrarea săptămânală a semaglutidei a redus MACE cu aproximativ 20%, redefinind tratamentul obezității ca strategie de prevenție cardiovasculară. [38]

SURMOUNT-1, SURMOUNT-5 și SURMOUNT-OSA (tirzepatidă). Tirzepatida a determinat o scădere ponderală de 15–22% pe parcursul a aproximativ 72 de săptămâni la pacienții cu obezitate, a fost superioară semaglutidei 2,4 mg pentru pierderea în greutate în SURMOUNT-5 și a ameliorat severitatea apneei obstructive în somn, conducând la aprobarea pentru tratamentul apneei obstructive în somn la adulții cu obezitate. [42–45]

SURPASS-CVOT (tirzepatidă vs dulaglutidă). Un CVOT dedicat pacienților cu DZ2 și patologie cardiovasculară aterosclerotică a demonstrat non-inferioritatea tirzepatidei față de dulaglutidă pentru MACE. [50]

Meta-analizele privind riscul asociat GLP-1 RA arată beneficii consistente asupra A1c și greutății corporale comparativ cu majoritatea agenților non-insulinici, cu semnale cardiovasculare favorabile în cazul analogilor umani cu acțiune îndelungată. Semnalele privind pancreatita și cancerul pancreatic nu au fost confirmate ca fiind cauzale în seturile de date randomizate, iar evenimentele vezicii biliare apar rar, dar mai frecvent decât la placebo. [40]

18.3.5. Privire de ansamblu

Terapia incretinică a redefinit managementul diabetului zaharat, evoluând de la obiective limitate, axate strict pe controlul glicemic, către o abordare integrată a riscului multisistemic. Inhibitorii DPP-4 asigură un control glicemic sigur, simplu și neutru din punct de vedere ponderal, adecvat atunci când este necesară doar o eficacitate moderată. Spre deosebire de aceștia, AR GLP-1 și tirzepatida asigură o ameliorare substanțială a glicemiei, reducerea semnificativă a greutății corporale și, aspect esențial, conferă beneficii cardiovasculare și renale demonstrate pentru mai multe molecule.

Prin respectarea riguroasă a ajustării precise a dozajului (în special pentru semaglutida orală), a gestionării simptomelor gastrointestinale, a planificării peri-procedurale, a consilierii reproductive și a monitorizării retinopatiei la pacienții cu risc crescut, aceste terapii pot fi utilizate în siguranță pe întreg spectrul DZ2 și al obezității.

Acest domeniu este într-o continuă evoluție însă direcția clinică este clară: terapia pe bază de incretine constituie un pilon fundamental al practicii cardiometabolice moderne. [25,36,38,41–45,50]

Bibliografie:

1. Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. Trends Endocrinol Metab. 2022;33(12):873-887. doi:10.1016/j.tem.2022.08.006.
2. Nauck MA, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(12):936-948. doi:10.1016/S2213-8587(20)30314-0.
3. Holst JJ. Endogenous physiological role(s) of GLP-1. J Physiol. 2024;602(1):3-19. doi:10.1113/JP287461.
4. Jalleh RJ, et al. Physiology and pharmacology of GLP-1-based therapies on GI function. Endocrinology. 2025;166(1):bqae155. doi:10.1210/endocr/bqae155.
5. Mulvihill EE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of DPP-4. Endocr Rev. 2014;35(6):992-1019. doi:10.1210/er.2014-1030.
6. Gupta S, et al. More than just an enzyme: DPP-4 actions in kidney disease. Int J Mol Sci. 2019;20(13):3408. doi:10.3390/ijms20133408.
7. Tasyurek HM, et al. Incretins: physiology and therapeutic applications. Endocrine. 2014;47(1):49-63. doi:10.1007/s12020-014-0328-y.
8. Nauck MA, et al. Reduced insulinotropic effect of GIP in relatives of type 2 diabetes patients. Diabetes. 2001;50(11):2497-2504. doi:10.2337/diabetes.50.11.2497.
9. Zheng Z, et al. GLP-1 receptor: mechanisms and functions. Signal Transduct Target Ther. 2024;9:42. doi:10.1038/s41392-024-01931-z.
10. Kagdi S, et al. GIP in adipose tissue—updates. J Endocrinol. 2024;261(3):E1-E15. doi:10.1530/JOE-23-0361.
11. Scirica BM, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in SAVOR-TIMI 53. N Engl J Med. 2013;369:1317-1326. doi:10.1056/NEJMoa1307684.
12. Green JB, et al. Sitagliptin cardiovascular safety in TECOS. N Engl J Med. 2015;373:232-242. doi:10.1056/NEJMoa1501352.
13. White WB, et al. Alogliptin in EXAMINE. N Engl J Med. 2013;369:1327-1335. doi:10.1056/NEJMoa1305889.
14. Rosenstock J, et al. Linagliptin in CARMELINA. N Engl J Med. 2019;380:883-885. doi:10.1056/NEJMoa1803721.
15. Rosenstock J, et al. CAROLINA: linagliptin vs glimepiride. JAMA. 2019;322(12):1155-1166. doi:10.1001/jama.2019.13772.
16. Esposito K, et al. Predicting HbA1c response to DPP-4 inhibitors: development of a nomogram. BMJ Open. 2015;5:e005892. doi:10.1136/bmjopen-2014-005892.
17. Bennett WL, et al. Comparative effectiveness and durability of DPP-4 inhibitors. BMJ Open. 2014;4:e005442. doi:10.1136/bmjopen-2014-005442.
18. Lee SG, et al. DPP-4 inhibitors and bullous pemphigoid: a meta-analysis. JAMA Dermatol. 2019;155(6):653-661. doi:10.1001/jamadermatol.2019.0035.
19. Harano Y, et al. Risk heterogeneity of bullous pemphigoid among DPP-4 inhibitors. J Diabetes Investig. 2023;14(6):1020-1030. doi:10.1111/jdi.14004.
20. Douros A, et al. DPP-4 inhibitors and risk of bullous pemphigoid. Diabetes Care. 2019;42(8):1496-1503. doi:10.2337/dc19-0203.
21. Sitagliptin Prescribing Information. U.S. Food and Drug Administration; 2025.
22. Saxagliptin Prescribing Information. U.S. Food and Drug Administration; 2019.
23. Alogliptin Prescribing Information. U.S. Food and Drug Administration; 2019.
24. Linagliptin—professional monograph. Drugs.com; accessed 2025.
25. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. Diabetes Care. 2025;48(Suppl 1):S181-S200.

26. American Diabetes Association. Chronic Kidney Disease and Risk Management. Diabetes Care. 2025;48(Suppl 1):S239-S259.
27. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in CKD. Kidney Int. 2022;102(5S):S1-S127.
28. Marso SP, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (LEADER). N Engl J Med. 2016;375:311-322. doi:10.1056/NEJMoa1603827.
29. Marso SP, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (SUSTAIN-6). N Engl J Med. 2016;375:1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141.
30. Gerstein HC, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes (REWIND). N Engl J Med. 2019;380:2307-2317. doi:10.1056/NEJMoa1812381.
31. Hernandez AF, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes (HARMONY OUTCOMES). N Engl J Med. 2018;379:1329-1339. doi:10.1056/NEJMoa1809051.
32. Holman RR, et al. Exenatide once weekly (EXSCEL). N Engl J Med. 2017;377:1228-1239. doi:10.1056/NEJMoa1612917.
33. Pfeffer MA, et al. Lixisenatide in patients with recent ACS (ELIXA). N Engl J Med. 2015;373:2247-2257. doi:10.1056/NEJMoa1509225.
34. Husain M, et al. Oral semaglutide cardiovascular safety (PIONEER-6). N Engl J Med. 2019;381:841-851. doi:10.1056/NEJMoa1901118.
35. McGuire DK, et al. Oral semaglutide cardiovascular outcomes (SOUL). N Engl J Med. 2025;392:xxx-xxx. doi:10.1056/NEJMoa2412345. Epub ahead of print.
36. Perkovic V, et al. Semaglutide in CKD (FLOW). N Engl J Med. 2024;390:xxx-xxx. doi:10.1056/NEJMoa2403347.
37. Wilding JPH, et al. Semaglutide 2.4 mg for weight management (STEP 1). N Engl J Med. 2021;384:989-1002. doi:10.1056/NEJMoa2032183.
38. SELECT Investigators. Semaglutide 2.4 mg and cardiovascular outcomes in obesity. N Engl J Med. 2023;389:2221-2232. doi:10.1056/NEJMoa231308.
39. Bethel MA, et al. HbA1c change and retinopathy during GLP-1 RA trials. Diabetes Care. 2021;44(1):290-296. doi:10.2337/dc20-1762.
40. Caruso I, et al. GLP-1–based strategies: a network meta-analysis. eClinicalMedicine. 2023;62:102123. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102123.
41. Frías JP, et al. Tirzepatide versus semaglutide in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2021;385:503-515. doi:10.1056/NEJMoa2107519.
42. Jastreboff AM, et al. Tirzepatide for obesity (SURMOUNT-1). N Engl J Med. 2022;387:205-216. doi:10.1056/NEJMoa2206038.
43. Malhotra A, et al. Tirzepatide for obstructive sleep apnea (SURMOUNT-OSA). N Engl J Med. 2024;391:xxx-xxx. doi:10.1056/NEJMoa2404881.
44. Aronne LJ, et al. Tirzepatide versus semaglutide for obesity (SURMOUNT-5). N Engl J Med. 2025;392:xxx-xxx. doi:10.1056/NEJMoa2416394.
45. U.S. FDA. Zepbound (tirzepatide) approved for obstructive sleep apnea in adults with obesity. December 2024. (Regulatory communication.)
46. RYBELSUS (oral semaglutide) Prescribing Information. U.S. Food and Drug Administration; December 2024.
47. Hauge C, et al. Pharmacokinetics of oral semaglutide with levothyroxine. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2021;17(8):1001-1009. doi:10.1080/17425255.2021.1955856.
48. XULTOPHY 100/3.6 Prescribing Information. U.S. Food and Drug Administration; May 2025.
49. SOLIQUA 100/33 Prescribing Information. U.S. Food and Drug Administration; May 2025.

50. Eli Lilly. SURPASS-CVOT topline: tirzepatide non-inferior to dulaglutide for MACE-3. Company press release; July 31, 2025.
51. MotherToBaby. Semaglutide—pregnancy and breastfeeding fact sheet. 2024–2025.
52. Multi-society guidance (ASA/APSF and partners) for perioperative use of GLP-1 RAs. 2024 consensus statement.
53. BYETTA (exenatide immediate-release) Prescribing Information. U.S. Food and Drug Administration.
54. BYDUREON BCise (exenatide extended-release) Prescribing Information. U.S. Food and Drug Administration.
55. Lixisenatide Prescribing Information. U.S. Food and Drug Administration.

Capitolul 18.4. Inhibitorii SGLT2

Simona Cernea

18.4.1. Introducere

Inhibitorii co-transportorilor de sodiu-glucoză 2 (SGLT2) sau gliflozinele reprezintă o clasă mai nouă de agenți antihiperglicemianți care se distinge prin proprietăți unice de protecție cardiovasculară și renală.

Dezvoltarea clasei a început practic odată cu izolarea florizinei, o glicozidă fenolică extrasă din scoarța rădăcinii mărului, în urmă cu peste 150 de ani.[1,2] Ulterior, a fost identificat efectul glicozuric (tranzitor) al florizinei, demonstrat la subiecți cu funcție renală normală.[3] Începând cu anii ’70 efectul florizinei a fost asociat cu sistemul de transport activ al glucozei de la nivel renal.[4] Studiile pe șobolani cu diabet au indicat că florizina a corectat hiperglicemia și a îmbunătățit sensibilitatea la insulină.[5] Totuși, dezvoltarea florizinei ca agent terapeutic antihiperglicemiant nu a continuat, din cauza unor inconveniente semnificative: biodisponibilitate orală foarte redusă și instabilitate metabolică ridicată (datorită hidrolizei sale de către β glucozidaza intestinală), și efecte adverse gastrointestinale (cauzate de inhibarea neselectivă atât a SGLT2, cât și a co-transportorilor de sodiu-glucoză 1 (SGLT1) de la nivel intestinal).[6,7,8]

Prin urmare, în anii următori au fost dezvoltați analogi ai floridinei, primul fiind T-1095, un analog O-glucozidic, care însă nu a inhibat selectiv SGLT2 și a fost asociat cu efecte secundare gastrointestinale.[1,6] Alți analogi O-glucozidici ai florizinei sunt sergliflozina și remogliflozina. Datorită selectivității incomplete pentru SGLT2 ai analogilor O-glucozidici, începând cu anii 2000 s-au dezvoltat analogii C-glucozidici, precum dapagliflozina, empagliflozina sau canagliflozina.[1,6] Toți trei au o selectivitate crescută pentru inhibarea SGLT2 față de SGLT1.[2] Alți analogi C-glucozidici sunt ertugliflozina, ipragliflozina, luseogliflozina, tofogliflozina, sotagliflozina și bexagliflozina.[7]

18.4.2. Structura chimică si proprietăți farmacocinetice

Din punct de vedere structural, gliflozinele sunt alcătuite dintr-o moleculă de glucoză atașată unei grupări non-glucozice, compusă în cele mai multe cazuri din două grupări aromatice (benzen) conectate printr-o punte metilenică.[9] În structura gliflozinelor ambele componente au fost modificate în vederea îmbunătățirii interacțiunii cu SGLT2, structura benzenică proximală fiind în mod particular esențială pentru inhibarea SGLT2 (figura 18.4.1.).[9] Analogii C-glucozidici practic au înlocuit atomul de O al legăturii exo-glicozidice cu un atom de C, rezultând o legătură C-C nehidrolizabilă, ceea ce determină o rezistență crescută la acțiunea β glucozidazei, și deci o îmbunătățire a biodisponibilității.[7,10] Substituțiile de la nivelul grupărilor benzenice cresc selectivitatea pentru SGLT2 și prelungesc timpul de înjumătățire.[10] Figura 18.4.1. prezintă structura chimică a florizinei și a dapagliflozinei, respectiv empagliflozinei.[11-14]

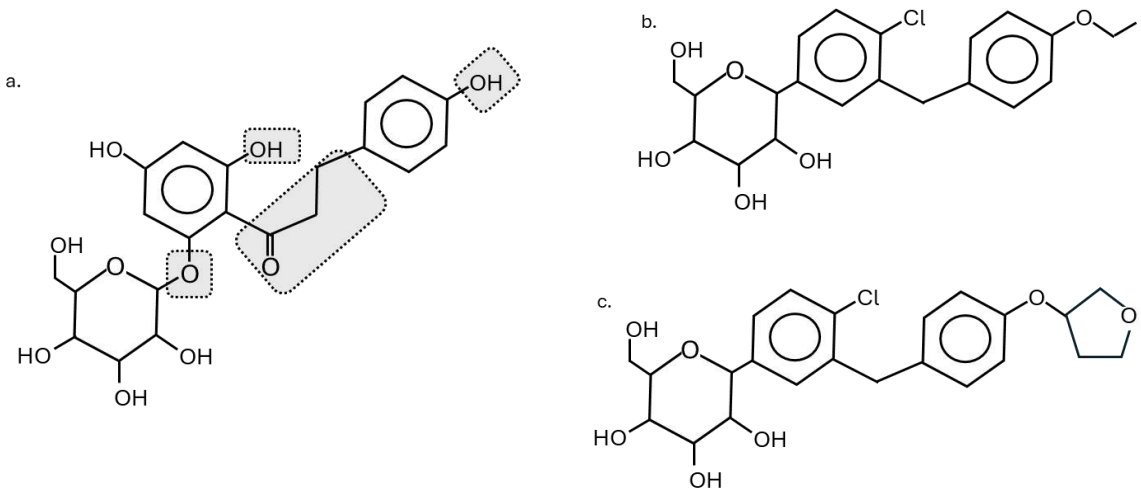


Figura 18.4.1. Structura chimică bidimensională a (a) florizinei (marcate în gri sunt componentele structurale ale florizinei care au suferit modificări), (b) dapagliflozinei și (c) empagliflozinei[11-14]

După administrarea orală, inhibitorii de SGLT2 ating concentrația plasmatică maximă în circa 1-2 ore, au un timp de înjumătățire de aproximativ 12-13 ore, o biodisponibilitate variabilă (în general peste 60%) și legare de proteine plasmatice >85% în cele mai multe cazuri (tabelul 18.4.1.).[15-21] Metabolizarea gliflozinelor are loc predominat prin glucuronidare la nivel hepatic, iar eliminarea este pe cale urinară și fecală (tabelul 18.4.1.).[15-21]

Tabelul 18.4.1. Proprietățile farmacocinetice ale inhibitorilor de SGLT2 aprobate pentru utilizare în Uniunea Europeană[15-21]

	Forme farmaceutice (mg)	**Selectivitate** pentru SGLT2 vs. SGLT1	**Tmax** (ore)	**$T_{1/2}$** (ore)	**Legarea de proteine plasmatice**	**Metabolizare**	**Eliminare**
Dapagliflozina	5; 10	1:1200	<2	12,9	91%	predominant hepatică prin glucuronidare	urinară 75%
Empagliflozina	10; 25	1:2500	1,5	12,4	86%	minimă; prin glucuronidare	urinară 54% fecală 41%
Canagliflozina	100; 300	1:414	1-2	10,6/13,1	99%	prin glucuronidare	urinară 33% fecală 41,5%
Ertugliflozina	5; 15	1:2200	1	17	93,6%	predominant prin glucuronidare	urinară 50% fecală 41%

18.4.3. Mecanisme de acțiune

18.4.3.1. Considerații patofiziologice

SGLT2 sunt proteine exprimate preponderent la nivelul tubului contort proximal renal (unde au rol de reabsorbție a glucozei filtrate de la nivelul lumenului tubular), dar și în alte țesuturi, cum ar fi cord, ficat, sistem nervos central (cerebel), pancreas (celulele α) etc.[10,22]

În condiții fiziologice, circa 180 g glucoză sunt filtrate zilnic la nivel glomerular, și ulterior reabsorbite în proporție de ~90% la nivelul tubului contort proximal, în segmentul S1 (și S2), prin intermediul SGLT2 (care au capacitate reabsorbtivă înaltă (80 pmol/min/mm)) și afinitate scăzută (Km=

2 mM)), iar restul în segmentul S3 prin intermediul SGLT1 (care au capacitate redusă (10 pmol/min/mm)) și afinitate crescută (Km=0,5 mM)).[2,8,10,22] Capacitatea maximală reabsorbtivă a glucozei la nivel renal (Tmg) este de circa 375 mg/min, fiind semnificativ mai mare decât rata de filtrare a glucozei (~125 mg/min), astfel încât, la concentrații normale ale glucozei sangvine, toată glucoza filtrată este practic reabsorbită.[10] La concentrații plasmatice ale glucozei >180 mg/dL însă, nu toată glucoza filtrată este reabsorbită și rezultă glicozurie.[10,22] Studiile au demonstrat că nivelul-prag pentru glicozurie și Tmg sunt crescute la pacienții cu diabet zaharat, prin creșterea expresiei SGLT2 (și SGLT1) și a activității acestora (capacității intrinsece de transport a glucozei), induse cel puțin în parte de hiperglicemie.[10,23,24] Acestea sunt procese maladaptative care contribuie la menținerea hiperglicemiei la pacienții cu diabet.[8,10]

La nivel celular, reabsorbția glucozei are loc în două etape, inițiate de pompa Na^+-K^+ ATP dependentă de la nivelul membranei bazo-laterale, care prin extragerea Na^+ în spațiul extracelular (în schimbul K^+) reduce concentrația de Na^+ intracelular, ceea ce determină transportul acestuia dinspre lumen către spațiul intracelular, în tandem cu glucoza, via SGLT2.[10,22] Raportul Na^+-glucoză este 1:1 pentru co-transportul via SGLT2, iar, în condițiile amplificării expresiei și activității acestora, nu doar concentrațiile de glucoză cresc, ci și cele globale de Na^+, ceea ce explică în parte hipertensiunea arterială prezentă la pacienții cu diabet zaharat tip 2 (DZ2).[8,25] În etapa a doua, glucoza pătrunsă intracelular migrează spre membrana bazo-laterală, unde este transportată în spațiul intercelular prin difuzie via transportorii de glucoză (GLUT) 2 (figura 18.4.2.).[8]

18.4.3.2. Mecanisme metabolice

Inhibarea SGLT2 conduce la glicozurie, prin scăderea Tmg și reducerea pragului glicozuriei, ceea ce contribuie la scăderea glicemiei.[26] Cu toate că SGLT2 reabsorb circa 90% din glucoza filtrată, inhibarea acestora rezultă în eliminarea a mai puțin de 50% din glucoza filtrată, întrucât SGLT1 aflați distal își cresc capacitatea de reabsobție (la circa 30% din glucoza filtrată).[10,27] Astfel, riscul de hipoglicemie în urma inhibării SGLT2 este redus.[2] Întrucât blocarea transportului de glucoză la nivel renal prin inhibarea SGLT2 este independent de insulină, eficiența reducerii glicemiei la pacienții cu DZ2 este păstrată, indiferent de rezerva endogenă de insulină sau gradul insulinorezistenței, atât timp cât funcția renală este normală sau doar ușor redusă.[10,28]

Reducerea hiperglicemiei și ameliorarea glucotoxicității prin inhibarea SGLT2 rezultă în ameliorarea insulinorezistenței și ameliorarea funcției β celulare.[10,29,31,32] Studiile au demonstrat îmbunătățirea sensibilității la insulină la nivelul țesutului muscular scheletic, prin creșterea preluării și oxidării acizilor grași (prin activarea protein kinazei activată de adenozin monofosfat și altor enzime implicate în β oxidare, îmbunătățirea biogenezei și dinamicii mitocondriale) și reducerea conținutului lipidic intramiocitar.[31,33-35] De asemenea, studiile pe modele animale și *in vitro* au indicat că inhibitorii de SGLT2 refac transportul glucozei la nivelul adipocitelor prin creșterea expresiei și activității funcționale a GLUT4, reduc acumularea lipidică în țesutul adipos, amplifică consumul energetic și expresia proteinei de decuplare 1, și reduc inflamația și stresul oxidativ, ameliorând astfel insulinorezistența la acest nivel.[34-37] În plus, corectarea hiperglicemiei sub acțiunea inhibitorilor de SGLT2 reface eficacitatea glucozei de reglare a activității glucokinazei hepatice și stimularea fosforilării glucozei.[31]

Inhibitorii de SGLT2 restabilesc flexibilitatea metabolică și schimbă substratul metabolic în favoarea oxidării lipidelor, cu creșterea ușoară, dar semnificativă a concentrației corpilor cetonici.[10,31,35,38] Scăderea glicemiei în urma eliminării sale crescute la nivel renal, determină schimbarea substratului energetic celular în favoarea oxidării lipidelor pentru producerea ATP, cu producerea acetil-CoenzimeiA (acetil-CoA).[10,38] Inhibarea SGLT2 de la nivelul celulelor α pancreatice stimulează producția de glucagon, iar reducerea glicemiei determină scăderea concentrației insulinei, rezultatul fiind augmentarea raportului glucagon/insulină.[10,38,39] Acesta, împreună cu alterarea

metabolică de la nivelul ciclului Krebs (prezentă în cazul pacienților cu DZ2), determină conversia acetil-CoA în corpi cetonici (cetogeneza).[10,38] Utilizarea preferențială a lipidelor ca substrat energetic are potențialul de ameliorare a lipotoxicității celulare.[2]

Pe de altă parte, creșterea raportului glucagon/insulină este însoțit de creșterea producției hepatice de glucoză, deși s-a emis ipoteza că aceasta s-ar datora mai degrabă unor stimuli neurogenici (activarea nervilor renali) cu acțiune directă sau indirectă (via sistemul nervos central) asupra ficatului.[10] De asemenea, este posibil ca augmentarea producției endogene de glucoză să aibă loc mai degrabă la nivel renal, prin modificarea gradientului de concentrație arteriovenos al glucozei.[10]

Creșterea excreției urinare a glucozei ca urmare a inhibării SGLT2 determină un deficit caloric (de circa 300 kcal/zi), care se asociază cu reducerea greutății corporale, în primul rând prin scăderea masei adipoase (viscerale și subcutanate), deși o parte din reducerea greutății corporale inițiale este atribuită pierderii de fluide, iar studiile pe termen mai lung au arătat și o reducere variabilă a masei non-adipoase (de circa 25-35%).[40,41] Cu toate că glicozuria persistă sub terapie prelungită cu inhibitorii de SGLT2, reducerea greutății corporale atinge un platou după aproximativ 6 luni, probabil prin activarea unor mecanisme adaptative compensatorii de creștere a aportului caloric.[40,42] Astfel, pe termen mai lung, reducerea greutății corporale este de circa 2,5-3 kg sub terapie cu inhibitori ai SGLT2.[10,40]

Inhibitorii de SGLT2 determină o creștere minimă a LDL (low density lipoprotein) colesterolului (cu ~3-5%), dar și a HDL (high density lipoprotein) colesterolului (cu 5-8%), fără modificarea semnificativă a raportului dintre cele două fracțiuni lipidice, și o reducere minimă a trigliceridelor (de 5%).[10,43] Mecanismele nu sunt încă complet elucidate, dar se pare că efectele asupra lipidelor se datorează reducerii catabolismului LDL colesterolului, creșterea activității lipoprotein lipazei, și lipolizei fracțiunilor VLDL (very low-density lipoprotein).[44,45]

De asemenea, inhibitorii de SGLT2 reduc concentrațiile plasmatice ale acidului uric prin creșterea excreției sale renale și reducerea producției.[46] Creșterea excreției de urat la nivel renal are loc prin blocarea transportorului URAT1 de la nivelul membranei apicale, prin efectul glicozuric care activează izoforma GLUT9 responsabilă pentru efluxul uratului la nivelul tubului proximal și, probabil, prin activarea transportorului ABCG2A (ATP-binding cassette transporter 2) care mediază excreția uratului.[46,47] Pe de altă parte, inhibitorii de SGLT2 reduc sinteza de purine prin normalizarea substratului nutritiv și reducerea fluxului pe calea pentozofosfaților.[46]

18.4.3.3. Mecanisme de protecție cardiovasculară și renală

Inhibarea SGLT2 la nivelul tubului contort proximal renal determină nu doar glicozurie, dar și natriureză și diureză osmotică, care rezultă în reducerea volumului plasmatic și extracelular și diminuarea conținutului total de Na^+.[44,48,49] Acestea au ca rezultat reducerea tensiunii arteriale sistolice și diastolice, a pre- și postsarcinii ventriculare.[48,50,51] La reducerea tensiunii arteriale contribuie într-o oarecare măsură și reducerea greutății corporale și a acidului uric, însă sunt implicate și alte mecanisme (efectul diuretic, reducerea activității sistemului nervos simpatic).[48,52] De asemenea, inhibitorii de SGLT2 modulează sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), reduc rigiditatea arterială și ameliorează disfuncția endotelială.[53,54] În comparație cu diureticele, inhibitorii de SGLT2 reduc preponderent fluidul interstițial (ceea ce limitează stimularea reflexă neurohormonală).[48,55]

În afara ameliorării presarcinii (prin natriureză și diureză osmotică) și postsarcinii (prin reducerea tensiunii arteriale și îmbunătățirea funcției vasculare), care rezultă în reducerea suprasolicitării cardiace și a necesarului de oxigen, inhibitorii de SGLT2 contribuie la ameliorarea funcției cardiace prin multiple alte mecanisme directe și indirecte.[48,52] De altfel, a fost demonstrat faptul că celulele miocardice (ale pacienților cu insuficiență cardiacă și diabet zaharat) prezintă creșterea expresiei SGLT2 (în parte sub influența hiperglicemiei).[56]

Îmbunătățirea oxigenării cardiomiocitelor sub terapie cu inhibitori de SGLT2 are loc prin creșterea hematocritului și hemoglobinei, ca urmare a activării factorului inductibil de hipoxie (HIF,

hypoxia inducible factor) la nivelul zonei medulare renale și stimulării eritropoezei cu eliberare crescută de eritropoetină (care de asemenea modulează inflamația, funcția mitocondrială, angiogeneza, etc. la nivelul cardiomiocitelor).[52,57] În plus are loc o ameliorare a energeticii cardiace, și creșterea producției de ATP prin utilizarea preferențială a corpilor cetonici, rezultați în urma oxidării acizilor grași, aceștia reprezentând o sursă adițională de energie pentru cordul aflat în insuficiență funcțională, si care s-au dovedit a îmbunătăți performanța contractilă, reduce remodelarea cardiacă și crește eficiența miocardică.[10,57-59] Mai mult, corpii cetonici reduc inflamația și stresul oxidativ in vitro și în studii pe modele animale.[60,61] Adițional, funcția cardiacă este ameliorată indirect și prin reducerea țesutului adipos epicardic, cu scăderea inflamației la acest nivel și creșterea rezervei de flux coronarian.[62]

În afara acestora, s-au descris o serie de efecte directe ale inhibitorilor de SGLT2 la nivel cardiac. Studiile preclinice au demonstrat că aceștia inhibă izoforma 1 a antiportului Na^+/H^+ (N^+/H^+ exchanger, NHE), urmate de reducerea nivelelor de Na^+ și Ca^{2+} citoplasmatic, și creșterea Ca^{2+} mitocondrial.[48,63] De asemenea, există evidențe că inhibitorii de SGLT2 reduc curentul canalului de sodiu tardiv cardiac și activitatea kinazei II dependentă de Ca2+/Calmodulină, cu potențiale efecte cardioprotective suplimentare (reducerea riscului de aritmii).[54,64,65] În plus, au efecte anti-inflamatoare, antifibrotice cardiace, de modulare a autofagiei și dinamicii mitocondriale, cu ameliorarea funcției mitocondriale și reducerea stresului oxidativ.[48,54]

Efectele de protecție renală ale inhibitorilor de SGLT2 rezultă în parte din modificările hemodinamice de la nivel renal și refacerea mecanismului de feedback tubulo-glomerular prin creșterea expunerii maculei densa la concentrații crescute de Na^+.[54,66] Aceasta sunt urmate de creșterea eliberării de adenozină și constricția arteriolei aferente via receptorii de adenozină A1, cu reducerea presiunii de filtrare glomerulară.[52,67] Un studiu mai recent la pacienți cu DZ2 a demonstrat reducerea ratei de filtrare glomerulară (RFG) și a fracției de filtrare, fără creșterea rezistenței vasculare, ceea ce sugerează un efect de vasodilatare post-glomerulară, posibil mediat de prostaglandine.[68] Studiul sugerează mecanisme diferite de acțiune ale inhibitorilor de SGLT2 prin care filtrarea glomerulară este modificată la pacienții cu diabet zaharat tip 1 (DZ1) și DZ2.[67,68] Modificările hemodinamice cauzate de inițierea terapiei cu inhibitori de SGLT2 determină o reducere temporară a RFG, urmată de stabilizarea acesteia.[54] Prin reducerea presiunii de filtrare glomerulare scade stresul fizic asupra capilarelor glomerulare și filtrarea glomerulară a unor factori, inclusiv albumina, care, în conjuncție cu ameliorarea hiperglicemiei și reducerea RFG, atenuează hipertrofia tubulară și inflamația.[52,67] Acesta ar putea fi un mecanism care să explice reducerea albuminuriei sub terapie cu inhibitori de SGLT2, însă există date care sugerează o acțiune directă a acestora la nivelul podocitelor, cu augmentarea autofagiei, reducerea conținutului lipidic și îmbunătățirea histologiei glomerulare.[67]

În plus au fost descrise multiple alte mecanisme renoprotective, similare celor descrise în cazul cordului.[52,54,57] Corpii cetonici sunt utilizați și la nivel renal ca o sursă eficientă de energie, iar oxidarea acestora în locul acizilor grași reduce hipoxia renală prin creșterea eficienței oxigenului (raport fosfor/oxigen).[67] În plus, stimularea eritropoezei și eliberarea de eritropoetină poate reduce suplimentar stresul oxidativ.[67] Mai mult, inhibarea SGLT2 scade consumul de oxigen la nivelul tubului proximal, ceea ce îmbunătățește oxigenarea tisulară.[67]

Studiile preclinice au arătat că inhibitorii de SGLT2 reduc activitatea NHE3, iar aceasta ar putea preveni glomeruloscleroza.[67] Alte mecanisme implicate în renoprotecție ar fi reducerea inflamației, a stresului oxidativ, disfuncției endoteliale, fibrozei la nivel renal (în parte prin ameliorarea hipoxiei).[67]

18.4.4. Eficacitate clinică

Inhibitorii de SGLT2 pot fi utilizați în monoterapie și în asociere cu alte medicamente antihiperglicemiante, orale sau injectabile, inclusiv insulina. Alegerea acestora depinde în mare măsură de prezența comorbidităților (boala renală cronică (BCR), insuficiență cardiacă (IC)), și a celorlalți factori de risc cardiovascular, în afara obiectivelor de control metabolic, sensul în care ghidurile actuale recomandă alegerea preferențială a acestora (chiar independent de valoarea inițială a HbA1c sau obiectivele glicemice) dacă pacientul prezintă IC, BCR, dar și boală cardiovasculară aterosclerotică (BCV ATS) sau indicatori de risc cardiovascular crescut (vârstă ≥55 ani și doi sau mai mulți factori de risc cardiovascular adiționali, inclusiv hipertensiune, dislipidemie, fumat, obezitate, albuminurie).[69,70]

18.4.4.1. Efecte antihiperglicemiante

În prezent, în Romania, sunt disponibile dapagliflozina, empagliflozina, iar ertugliflozina doar în combinație cu sitagliptină (Steglujan). Dozele aprobate în prezent pentru utilizare în tratamentul DZ2 sunt cele menționate în tabelul 18.4.2. Există preparate farmaceutice care combină în doză fixă un inhibitor de SGLT2 cu metforminul (ex. dapagliflozina (Xigduo), empagliflozina (Synjardy), ambele disponibile și în Romania în prezent, canagliflozina (Vokanamet), ertugliflozina (Segluromet), etc.) sau cu un inhibitor de dipeptidil peptidază 4 (ex. ertugliflozină plus sitagliptină (Steglujan), empagliflozin and linagliptin (Glyxambi), etc).

În monoterapie rezultatele studiilor clinice randomizate (SRC) au indicat reducerea semnificativă a HbA1c comparativ cu placebo (cu ~0,4%-1,2%, o proporție mai mare de pacienți atingând ținta HbA1c <7%), și a glicemiei bazale (cu circa 15-35 mg/dL), într-o manieră dependentă de doză.[71-77] Similar, în combinație cu alte terapii antihiperglicemiante (inclusiv insulină) (dublă sau triplă terapie), inhibitorii de SGLT2 au scăzut semnificativ HbA1c (cu ~0,5-2,0%, cu o proporție mai mare de pacienți atingând ținta <7% a HbA1c) și glicemia bazală (cu ~15-60 mg/dL), în funcție de doză și terapia asociată.[71-77] Per total, inhibitorii de SGLT2 reduc HbA1c cu aproximativ 0,6-1,2%, fiind considerați ca având eficacitate medie-înaltă, cu o scădere mai mare la dozele mai mari, și la valori inițiale mai mari ale HbA1c.[69,70] Efectele de scădere a glicemiei sunt minimale la valori reduse ale RFG (<45 mL/min/1,73 m^2) (însă terapia poate fi continuată la pacienți cu DZ2 pentru efectele de protecție cardio-renală, cu respectarea informațiilor de prescriere pentru fiecare inhibitor de SGLT2 în ceea ce privește ajustarea dozei sau restricțiile de prescriere în cazul BCR) (tabel 18.4.2.).[69,78] Reducerea HbA1c se realizează fără creșterea suplimentară a riscului de hipoglicemie, este durabilă, iar în combinație cu insulina atenuează în parte creșterea ponderală asociată insulinoterapiei.[69,79]

Tabel 18.4.2. Recomandări actuale de utilizare ale unor inhibitori de SGLT2 în funcție de RFG[17-19,21]

	Denumire comercială	**Doze zilnice recomandate** (mg)	**Recomandări în funcție de RFG**
Dapagliflozina	Forxiga (UE) Farxiga (SUA)	10	• Nu se inițiază la valori <25 mL/min/1,73 m2; • Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de RFG; • La RFG <45 mL/min/1,73 m^2 eficacitatea de scădere a glicemiei este redusă.
Empagliflozina	Jardiance (UE, SUA)	10; 25	• Nu se inițiază la valori <20 mL/min/1,73m2; • La RFG <60 mL/min/1,73 m^2 doza este de 10 mg/zi (la valori ≥60 mL/min/1,73 m^2 doza poate fi crescută la 25 mg/zi);

			• La RFG <45 mL/min/1,73 m^2 eficacitatea de scădere a glicemiei este redusă și probabil absentă <30 mL/min/1,73m^2.
Canagliflozina	Invokana (UE, SUA)	100; 300	• Nu se inițiază la valori <30 mL/min/1,73 m^2; • La RFG= 30-60 mL/min/1,73 m^2 doza este de 100 mg/zi (la valori ≥60 mL/min/1,73 m^2 doza poate fi crescută la 300 mg/zi).
Ertugliflozina	Steglatro (UE, SUA)	5; 15	• Nu se inițiază la valori <45 mL/min/1,73 m^2; • La RFG: ≥45 și <60 mL/min/1,73 m^2 doza de inițiere este de 5 mg/zi (poate fi crescută la 15 mg/zi); • La RFG persistent <30 mL/min/1,73 m^2 se întrerupe.

18.4.4.2. Efecte de protecție cardiovasculară și renală

În afara ameliorării hiperglicemiei, inhibitori de SGLT2 exercită o serie de efecte benefice asupra factorilor de risc cardiovasculari. Rezultatele studiilor clinice indică o scădere ponderală în medie de aproximativ 1,5-2,5 kg, în monoterapie sau în combinație cu alte terapii antihiperglicemiante, efectele fiind observate și la subiecții cu suprapondere sau obezitate fără DZ.[80-84] Scăderea ponderală este menținută pe termen lung și se datorează reducerii țesutului adipos subcutanat și visceral, și într-o mai mică măsură a țesutului non-adipos (în parte datorat efectului diuretic).[85-88] În plus, inhibitorii de SGLT2 au și un efect de reducere a tensiunii arteriale sistolice (cu circa 3-5 mmHg) și diastolice (cu ~2 mmHg) pe 24 de ore (diurn și nocturn) prin mecanisme menționate anterior.[88-91] La acestea se asociază efecte pleiotrope, care aduc beneficiu cardio-renal: reducerea rigidității vasculare, a acidului uric (cu aproximativ 0,6-0,9 mg/dL), albuminuriei, etc.[88,92-96]

Dezvoltate inițial ca medicație antihiperglicemiantă pentru DZ2, inhibitorii de SGLT2 au dovedit în mod consistent beneficii cardiovasculare (reducerea riscului de evenimente cardiovasculare majore și de spitalizare pentru IC) în SCR largi la pacienții cu DZ2, ulterior acestea fiind observate și în cazul pacienților fără DZ (dar cu IC și/sau BCR) (tabel 18.4.3.).[97-109]

Tabel 4. Studiile cu obiective cardiovasculare și renale la pacienții cu DZ2, IC, BRC (DZ2= diabet zaharat tip 2; IC= insuficiență cardiacă; BCR= boală renală cronică; BCV ATS= boală cardiovasculară aterosclerotică; FRCV= factori de risc cardiovascular; DCV= deces de cauză cardiovasculară; IM= infarct miocardic non-fatal; AVC= accident vascular cerebral non-fatal; SIC= spitalizare pentru insuficiență cardiacă; HR= raportul hazardurilor (hazard ratio); săpt.= săptămâni; pbo= placebo; i.v.= intravenos; FEr= fracție de ejecție redusă; FEp sau mr= fracție de ejecție păstrată sau moderat redusă; RFG= rata de filtrare glomerulară; BRCT= boală renală cronică în stadiu terminal; DR= deces de cauză renală).

SCR	Tratament	Număr pacienți	Durata	Obiectiv primar	Rezultate principale
Pacienți cu DZ2 + BCV ATS și/sau FRCV					
EMPA-REG OUTCOME[97]	Empagliflozină 10 mg/zi, 25 mg/zi vs. pbo	7020	3,1 ani	compus din: DCV, IM, AVC	HR= 0,86 [0,74; 0,99]; p= 0,04 (obiectiv primar) HR= 0,62 [0,49; 0,77]; p<0,001 (DCV) HR= 0,65 [0,50; 0,85]; p=0,002 (SIC) HR= 0,68 [0,57; 0,82]; p<0,001

					(deces de orice cauză)
CANVAS Program[98]	Canagliflozină 100 mg/zi, 300 mg/zi vs. pbo	10142	188,2 săpt.	compus din: DCV, IM, AVC	HR= 0,86 [0,75; 0,97]; p=0,02 (obiectiv primar)
DECLARE-TIMI 58[99]	Dapagliflozină 10 mg/zi vs. pbo	17160	4,2 ani	(1) compus din: DCV, IM, AVC (2) compus din: DCV, SIC	(1) HR= 0,93 [0,84; 1,03]; p= 0,17 (2) HR= 0,83 [0,73; 0,95]; p= 0,005
VERTIS CV[100]	Ertugliflozină 5 mg/zi, 15 mg/zi vs. pbo	8246	3,5 ani	compus din: DCV, IM, AVC	HR= 0,97 [0,85; 1,11]; p<0,001 (non-inferioritate)
Pacienți cu IC ± DZ2					
DAPA-HF[101]	Dapagliflozină 10 mg/zi vs. pbo	4744 (IC cu FEr)	18,2 luni	compus din: agravarea IC (SIC sau administrarea terapiei i.v. în urgență) sau DCV	HR= 0,74 [0,65; 0,85]; p<0,001 (obiectiv primar) HR= 0,75 [0,65; 0,85]; p<0,001 (SIC/DCV)
DELIVER[102]	Dapagliflozină 10 mg/zi vs. pbo	6263 (IC cu FEp sau mr)	2,3 ani	compus din: agravarea IC (SIC sau prezentare în urgență pentru IC) sau DCV	HR= 0,82 [0,73; 0,92]; p<0,001 (obiectiv primar)
EMPEROR-REDUCED[103]	Empagliflozină 10 mg/zi vs. pbo	3730 (IC cu FEr)	16 luni	compus din: SIC sau DCV	HR= 0,75 [0,65; 0,86]; p<0,001 (obiectiv primar) HR= 0,70 [0,58; 0,85]; p<0,001 (SIC)
EMPEROR-PRESERVED[104]	Empagliflozină 10 mg/zi vs. pbo	5988 (IC cu FEp)	26,2 luni	compus din: SIC sau DCV	HR= 0,79 [0,69; 0,90]; p<0,001 (obiectiv primar) HR= 0,73 [0,61; 0,88]; p<0,001 (SIC)
SOLOIST-WHF[105]	Sotagliflozină 200 mg/zi, 400 mg/zi vs. pbo	1222	9 luni	compus din: DCV, SIC sau vizite urgente pentru IC	HR= 0,67 [0,52; 0,85]; p<0,001 (obiectiv primar)
Pacienți cu BCR ± DZ2					
DAPA-CKD[106]	Dapagliflozină 10 mg/zi vs. pbo	4304	2,4 ani	compus din: reducere susținută a RFG cu minim 50%, BRCT, DR sau DCV	HR= 0,61 [0,51; 0,72]; p<0,001 (obiectiv primar) HR= 0,56 [0,45; 0,68]; p<0,001 (obiectiv renal compus) HR= 0,71 [0,55; 0,92]; p= 0,009 (DCV/SIC)
CREDENCE[107]	Canagliflozină 100 mg/zi vs. pbo	4401	2,62 ani	compus din: BRCT (dializă, transplant reducere susținută a RFG la <15	HR= 0,70 [0,59; 0,82]; p= 0,00001 (obiectiv primar) HR= 0,66 [0,53; 0,81]; p<0.001 (obiectiv renal

				mL/min/ 1,73 m^2), dublarea creatininei serice, sau DR sau DCV	compus din BRCT, dublarea creatininei, DR) HR= 0,68 [0,54; 0,86]; p= 0,002
EMPA-KIDNEY[108]	Empagliflozină 10 mg/zi vs. pbo	6609	2,0 ani	compus din: progresia BRC (BCRT, reducerea susținută a RFG la <10 mL/min/1,73 m^2, reducerea susținută a RFG la ≥40% de la înrolare, sau DR) sau DCV	HR= 0,72 [0,64; 0,82]; p<0,001 HR= 0,86 [0,78; 0,95]; p= 0,003 (spitalizare de orice cauză)
SCORED[109]	Sotagliflozină 200 mg/zi, 400 mg/zi vs. pbo	10584	16 luni	compus din: DCV, SIC și vizite urgente pentru IC	HR= 0,74 [0,63; 0,88]; p<0,001

Meta-analizele SCR randomizate au confirmat rezultatele individuale ale studiilor clinice în ceea ce privește reducerea riscului de evenimente cardiovasculare majore, spitalizare pentru IC, progresia BRC și deces de cauză renală. O meta-analiză a 11 SCR (n= 78607 pacienți cu DZ2, IC sau BCR) a demonstrat că inhibitorii de SGLT2 au redus riscul de evenimente majore cardiovasculare cu 9% (raportul hazardurilor (HR, hazard ratio)= 0,91 [Interval de confidență (IC)95%: 0,87; 0,96], p<0,0001), cu efecte consistente în toate grupurile de pacienți, efect rezultat din reducerea riscului de deces de cauză cardiovasculară (DCV) (HR= 0,86 [IC95%: 0,81; 0,92], p<0,0001) (indiferent de prezența BCV ATS la înrolare).[110] Reducerea riscului de DCV s-a datorat scăderii riscului de deces din cauza IC și a decesului subit de cauză cardiacă.[110] Meta-analiza lui Usman et al., care a inclus 13 SCR (n= 90413 pacienți) a demonstrat că inhibitorii de SGLT2 au redus riscul de SIC/DCV cu 24% la pacienții cu IC (HR= 0,76 [IC95%: 0,72; 0,81]), cu 23% la pacienții cu DZ2 (HR= 0,77 [IC95%: 0,73; 0,81]), și cu 23% la pacienții cu BRC (HR= 0,77 [IC95%: 0,72; 0,82]).[111] Beneficiile au fost consistente la pacienții cu IC cu fracție de ejecție redusă sau păstrată, cu sau fără DZ2, cu sau fără BRC, la pacienții cu DZ2 cu sau fără BRC, cu DZ2 sau BRC fără IC, și la cei cu toate cele trei comorbidități.[111] Inhibitorii de SGLT2 au redus semnificativ riscul de DCV (cu 16% în IC, 15% în DZ2 și respectiv 12% în BRC).[111] În ceea ce privește obiectivele renale, o meta-analiză care a evaluat datele a 90409 pacienți incluși în 13 SCR a raportat că inhibitorii de SGLT2 au redus riscul de progresie a BCR cu 37% (risc relativ (RR)= 0,63 [IC95%: 0,58; 0,69]), cu o reducere similară a riscului la pacienții cu sau fără DZ2, a riscului de injurie renală acută cu 23% (RR= 0,77 [IC95%: 0,70; 0,84]) și a riscului de IC/DCV cu 23% (RR= 0,77 [IC95%: 0,74; 0,81]).[112] Beneficiile renale au fost observate indiferent de RFG inițială sau prezența DZ2.[112]

18.4.5. Reacții adverse

Meta-analizele SCR au identificat o creștere semnificativă a riscului de infecții genitale micotice (RR=2,5-3,5), cetoacidoză diabetică și depleție de volum la pacienții tratați cu inhibitori de SGLT2 (deși riscul de depleție de volum nu a fost raportat constant în meta-analize), cu o tendință de risc crescut pentru infecții urinare, amputații, fracturi (inconsistent raportate în meta-analize).[113-118] Riscul de cetoacidoză este mai ridicat la pacienții cu deficit de insulină, iar simptomele sugestive (grețuri, vărsături, dureri abdominale, anorexie, fatigabilitate, etc.) impun evaluare promptă, indiferent

de nivelul glicemiei, și intervenție adecvată.[17-19,21,69,119] În condiții de stres, cum ar fi intervenții chirurgicale majore, infecții severe, este recomandată întreruperea temporară a terapiei cu inhibitorii de SGLT2.[69,119] Riscul de depleție de volum este mai mare la pacienții vârstnici, tratați cu diuretice, sau în anumite situații particulare (post, boli intercurente) și, de aceea, în aceste condiții este necesară evaluarea funcției renale, a tensiunii arteriale și ajustarea terapiei unde este necesar.[17-19,21,69] Fasceita necrotizantă a perineului (gangrena Fournier) reprezintă un efect advers rar, dar grav al terapiei cu inhibitori de SGLT2, care necesită evaluare și intervenție promptă în caz de suspiciune.[69]

18.4.6. Contraindicații

Contraindicațiile sunt reprezentate de hipersensibilitate la componentele produselor, iar în cazul pacienților vârstnici, a celor cu afectare renală, sau cu antecedente de cetoacidoză este necesară precauție.

Bibliografie:

1. Helvacı Ö, Helvacı B. A Story of Serendipities: From Phlorizin to Gliflozins. Exp Clin Transplant. 2023 Jun;21(Suppl 2):105-108. doi: 10.6002/ect.IAHNCongress.25.
2. Fonseca-Correa JI, Correa-Rotter R. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Mechanisms of Action: A Review. Front Med (Lausanne). 2021 Dec 20;8:777861. doi: 10.3389/fmed.2021.777861.
3. Chasis H, Jolliffe N, Smith HW. THE ACTION OF PHLORIZIN ON THE EXCRETION OF GLUCOSE, XYLOSE, SUCROSE, CREATININE AND UREA BY MAN. J Clin Invest. 1933 Nov;12(6):1083-90. doi: 10.1172/JCI100559.
4. Vick H, Diedrich DF, Baumann K. Reevaluation of renal tubular glucose transport inhibition by phlorizin analogs. Am J Physiol. 1973 Mar;224(3):552-7. doi: 10.1152/ajplegacy.1973.224.3.552.
5. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. J Clin Invest. 1987 May;79(5):1510-5. doi: 10.1172/JCI112981.
6. Choi CI. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors from Natural Products: Discovery of Next-Generation Antihyperglycemic Agents. Molecules. 2016 Aug 27;21(9):1136. doi: 10.3390/molecules21091136.
7. Aguillón AR, Mascarello A, Segretti ND, de Azevedo HFZ, Guimaraes CRW, Miranda LSM, de Souza ROMA. Synthetic Strategies toward SGLT2 Inhibitors. Organic Process Research & Development. 2018; 22 (4): 467-488. doi.org/10.1021/acs.oprd.8b00017.
8. Cuypers J, Mathieu C, Benhalima K. SGLT2-inhibitors: a novel class for the treatment of type 2 diabetes introduction of SGLT2-inhibitors in clinical practice. Acta Clin Belg. 2013 Jul-Aug;68(4):287-93. doi: 10.2143/ACB.3349.
9. Bhattacharya S, Rathore A, Parwani D, Mallick C, Asati V, Agarwal S, Rajoriya V, Das R, Kashaw SK. An exhaustive perspective on structural insights of SGLT2 inhibitors: A novel class of antidiabetic agent. Eur J Med Chem. 2020 Oct 15;204:112523. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112523.
10. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. Nat Rev Nephrol. 2017 Jan;13(1):11-26. doi: 10.1038/nrneph.2016.170.
11. Giugliano D, Esposito K. Class effect for SGLT-2 inhibitors: a tale of 9 drugs. Cardiovasc Diabetol. 2019 Jul 23;18(1):94. doi: 10.1186/s12933-019-0899-9.
12. https://commons.wikimedia.org/w/index.php?search=phlorizin+structure&title=Special%3AMediaSearch&type=image&haslicense=unrestricted
13. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dapagliflozin.png
14. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Empagliflozin_.png

15. Madaan T, Akhtar M, Najmi AK. Sodium glucose CoTransporter 2 (SGLT2) inhibitors: Current status and future perspective. Eur J Pharm Sci. 2016 Oct 10;93:244-52. doi: 10.1016/j.ejps.2016.08.025.
16. Scheen AJ. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Use of SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. Clin Pharmacokinet. 2015 Jul;54(7):691-708. doi: 10.1007/s40262-015-0264-4.
17. Forxiga. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Available at www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_en.pdf. Accesat în 05.07.2025.
18. Jardiance. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Available at jardiance-epar-product-information_en. Accesat în 05.07.2025.
19. Invokana. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Available at https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200113146748/anx_146748_en.pdf. Accesat în 05.07.2025.
20. Fediuk DJ, Nucci G, Dawra VK, Cutler DL, Amin NB, Terra SG, Boyd RA, Krishna R, Sahasrabudhe V. Overview of the Clinical Pharmacology of Ertugliflozin, a Novel Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor. Clin Pharmacokinet. 2020 Aug;59(8):949-965. doi: 10.1007/s40262-020-00875-1.
21. Steglatro. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/steglatro-epar-product-information_en.pdf. Accesat în 05.07.2025.
22. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. Physiol Rev. 2011 Apr;91(2):733-94. doi: 10.1152/physrev.00055.2009.
23. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. Diabetes. 2005 Dec;54(12):3427-34. doi: 10.2337/diabetes.54.12.3427.
24. Vallon V, Rose M, Gerasimova M, Satriano J, Platt KA, Koepsell H, Cunard R, Sharma K, Thomson SC, Rieg T. Knockout of Na-glucose transporter SGLT2 attenuates hyperglycemia and glomerular hyperfiltration but not kidney growth or injury in diabetes mellitus. Am J Physiol Renal Physiol. 2013 Jan 15;304(2):F156-67. doi: 10.1152/ajprenal.00409.2012.
25. Felicetta JV, Sowers JR. Systemic hypertension in diabetes mellitus. Am J Cardiol. 1988 Jun 15;61(16):34H-40H. doi: 10.1016/0002-9149(88)91103-4.
26. DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S, Liu X, Hong Y, Pfister M, Morrow LA, Leslie BR, Boulton DW, Ching A, LaCreta FP, Griffen SC. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2013 Oct;36(10):3169-76. doi: 10.2337/dc13-0387.
27. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA, Norton L. Novel hypothesis to explain why SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50% of filtered glucose load in humans. Diabetes. 2013 Oct;62(10):3324-8. doi: 10.2337/db13-0604.
28. Zhang L, Feng Y, List J, Kasichayanula S, Pfister M. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight. Diabetes Obes Metab. 2010 Jun;12(6):510-6. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01216.x.
29. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. J Clin Invest. 1987 May;79(5):1510-5. doi: 10.1172/JCI112981.
30. Rossetti L, Shulman GI, Zawalich W, DeFronzo RA. Effect of chronic hyperglycemia on in vivo insulin secretion in partially pancreatectomized rats. J Clin Invest. 1987 Oct;80(4):1037-44.

31. O'Brien TP, Jenkins EC, Estes SK, Castaneda AV, Ueta K, Farmer TD, Puglisi AE, Swift LL, Printz RL, Shiota M. Correcting Postprandial Hyperglycemia in Zucker Diabetic Fatty Rats With an SGLT2 Inhibitor Restores Glucose Effectiveness in the Liver and Reduces Insulin Resistance in Skeletal Muscle. Diabetes. 2017 May;66(5):1172-1184. doi: 10.2337/db16-1410.
32. Merovci A, Mari A, Solis-Herrera C, Xiong J, Daniele G, Chavez-Velazquez A, Tripathy D, Urban McCarthy S, Abdul-Ghani M, DeFronzo RA. Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves β-cell function. J Clin Endocrinol Metab. 2015 May;100(5):1927-32. doi: 10.1210/jc.2014-3472.
33. Latva-Rasku A, Rebelos E, Tuisku J, Aarnio R, Bhowmik A, Keskinen H, Laurila S, Lahesmaa-Hatting M, Pekkarinen L, Isackson H, Kirjavainen AK, Koffert J, Heurling K, Nummenmaa L, Ferrannini E, Oldgren J, Oscarsson J, Nuutila P. SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin Increases Skeletal Muscle and Brain Fatty Acid Uptake in Individuals With Type 2 Diabetes: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Positron Emission Tomography Study. Diabetes Care. 2024 Sep 1;47(9):1630-1637. doi: 10.2337/dc24-0470.
34. Zhang L, Lin H, Yang X, Shi J, Sheng X, Wang L, Li T, Quan H, Zhai X, Li W. Effects of dapagliflozin monotherapy and combined aerobic exercise on skeletal muscle mitochondrial quality control and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus rats. Biomed Pharmacother. 2023 Dec 31;169:115852. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115852.
35. Xu L, Nagata N, Nagashimada M, Zhuge F, Ni Y, Chen G, Mayoux E, Kaneko S, Ota T. SGLT2 Inhibition by Empagliflozin Promotes Fat Utilization and Browning and Attenuates Inflammation and Insulin Resistance by Polarizing M2 Macrophages in Diet-induced Obese Mice. EBioMedicine. 2017 Jun;20:137-149. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.05.028.
36. Kahn BB, Shulman GI, DeFronzo RA, Cushman SW, Rossetti L. Normalization of blood glucose in diabetic rats with phlorizin treatment reverses insulin-resistant glucose transport in adipose cells without restoring glucose transporter gene expression. J Clin Invest. 1991 Feb;87(2):561-70. doi: 10.1172/JCI115031.
37. Díaz-Rodríguez E, Agra RM, Fernández ÁL, Adrio B, García-Caballero T, González-Juanatey JR, Eiras S. Effects of dapagliflozin on human epicardial adipose tissue: modulation of insulin resistance, inflammatory chemokine production, and differentiation ability. Cardiovasc Res. 2018 Feb 1;114(2):336-346. doi: 10.1093/cvr/cvx186.
38. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Heise T, Bizzotto R, Mari A, Pieber TR, Muscelli E. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes. 2016 May;65(5):1190-5. doi: 10.2337/db15-1356.
39. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, Queniat G, Moerman E, Thévenet J, Beaucamps C, Delalleau N, Popescu I, Malaisse WJ, Sener A, Deprez B, Abderrahmani A, Staels B, Pattou F. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. Nat Med. 2015 May;21(5):512-7. doi: 10.1038/nm.3828.
40. Jahangiri S, Malek M, Kalra S, Khamseh ME. The Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Body Composition in Type 2 Diabetes Mellitus: A Narrative Review. Diabetes Ther. 2023 Dec;14(12):2015-2030. doi: 10.1007/s13300-023-01481-7.
41. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sugg J, Parikh S. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Mar;97(3):1020-31. doi: 10.1210/jc.2011-2260.

42. Ferrannini G, Hach T, Crowe S, Sanghvi A, Hall KD, Ferrannini E. Energy Balance After Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. Diabetes Care. 2015 Sep;38(9):1730-5. doi: 10.2337/dc15-0355.
43. Briand F, Mayoux E, Brousseau E, Burr N, Urbain I, Costard C, Mark M, Sulpice T. Empagliflozin, via Switching Metabolism Toward Lipid Utilization, Moderately Increases LDL Cholesterol Levels Through Reduced LDL Catabolism. Diabetes. 2016 Jul;65(7):2032-8. doi: 10.2337/db16-0049.
44. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Extraglycemic Effects of SGLT2 Inhibitors: A Review of the Evidence. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020 Jan 21;13:161-174. doi: 10.2147/DMSO.S233538.
45. Basu D, Huggins LA, Scerbo D, Obunike J, Mullick AE, Rothenberg PL, Di Prospero NA, Eckel RH, Goldberg IJ. Mechanism of Increased LDL (Low-Density Lipoprotein) and Decreased Triglycerides With SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) Inhibition. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018 Sep;38(9):2207-2216. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311339.
46. Packer M. Hyperuricemia and Gout Reduction by SGLT2 Inhibitors in Diabetes and Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2024 Jan 16;83(2):371-381. doi: 10.1016/j.jacc.2023.10.030.
47. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi J, Nakanishi T, Tamai I. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. Biopharm Drug Dispos. 2014 Oct;35(7):391-404. doi: 10.1002/bdd.1909.
48. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. Diabetologia. 2018 Oct;61(10):2108-2117. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7.
49. Karg MV, Bosch A, Kannenkeril D, Striepe K, Ott C, Schneider MP, Boemke-Zelch F, Linz P, Nagel AM, Titze J, Uder M, Schmieder RE. SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomised controlled trial. Cardiovasc Diabetol. 2018 Jan 4;17(1):5. doi: 10.1186/s12933-017-0654-z.
50. Georgianos PI, Agarwal R. Ambulatory Blood Pressure Reduction With SGLT-2 Inhibitors: Dose-Response Meta-analysis and Comparative Evaluation With Low-Dose Hydrochlorothiazide. Diabetes Care. 2019 Apr;42(4):693-700. doi: 10.2337/dc18-2207.
51. Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP. Effect of Sodium-Glucose Cotransport-2 Inhibitors on Blood Pressure in People With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of 43 Randomized Control Trials With 22 528 Patients. J Am Heart Assoc. 2017 May 25;6(6):e004007. doi: 10.1161/JAHA.116.004007.
52. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. Annu Rev Physiol. 2021 Feb 10;83:503-528. doi: 10.1146/annurev-physiol-031620-095920.
53. Kao TW, Huang CC. Pleiotropic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on blood pressure. Front Cardiovasc Med. 2022 Dec 20;9:1086672. doi: 10.3389/fcvm.2022.1086672.
54. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Rinaldi L, Di Martino A, Albanese G, Di Salvo J, Epifani R, Marfella R, Docimo G, Lettieri M, Sardu C, Sasso FC. An Overview of the Cardiorenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. Int J Mol Sci. 2022 Mar 26;23(7):3651. doi: 10.3390/ijms23073651.
55. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. Diabetes Obes Metab. 2018 Mar;20(3):479-487. doi: 10.1111/dom.13126.
56. Marfella R, Scisciola L, D'Onofrio N, Maiello C, Trotta MC, Sardu C, Panarese I, Ferraraccio F, Capuano A, Barbieri M, Balestrieri ML, Napoli C, Paolisso G. Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) expression in diabetic and non-diabetic failing human cardiomyocytes. Pharmacol Res. 2022 Oct;184:106448. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106448.

57. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A State-of-the-Art Review. JACC Basic Transl Sci. 2020 Jun 22;5(6):632-644. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.02.004.
58. Nielsen R, Møller N, Gormsen LC, Tolbod LP, Hansson NH, Sorensen J, Harms HJ, Frøkiær J, Eiskjaer H, Jespersen NR, Mellemkjaer S, Lassen TR, Pryds K, Bøtker HE, Wiggers H. Cardiovascular Effects of Treatment With the Ketone Body 3-Hydroxybutyrate in Chronic Heart Failure Patients. Circulation. 2019 Apr 30;139(18):2129-2141. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036459.
59. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, Ishikawa K, Watanabe S, Picatoste B, Flores E, Garcia-Ropero A, Sanz J, Hajjar RJ, Fuster V, Badimon JJ. Empagliflozin Ameliorates Adverse Left Ventricular Remodeling in Nondiabetic Heart Failure by Enhancing Myocardial Energetics. J Am Coll Cardiol. 2019 Apr 23;73(15):1931-1944. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.056.
60. Shimazu T, Hirschey MD, Newman J, He W, Shirakawa K, Le Moan N, Grueter CA, Lim H, Saunders LR, Stevens RD, Newgard CB, Farese RV Jr, de Cabo R, Ulrich S, Akassoglou K, Verdin E. Suppression of oxidative stress by β-hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. Science. 2013 Jan 11;339(6116):211-4. doi: 10.1126/science.1227166.
61. Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, Goldberg EL, Bodogai M, Kim D, D'Agostino D, Planavsky N, Lupfer C, Kanneganti TD, Kang S, Horvath TL, Fahmy TM, Crawford PA, Biragyn A, Alnemri E, Dixit VD. The ketone metabolite β-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. Nat Med. 2015 Mar;21(3):263-9. doi: 10.1038/nm.3804.
62. Morciano C, Gugliandolo S, Capece U, Di Giuseppe G, Mezza T, Ciccarelli G, Soldovieri L, Brunetti M, Avolio A, Splendore A, Pontecorvi A, Giaccari A, Cinti F. SGLT2 inhibition and adipose tissue metabolism: current outlook and perspectives. Cardiovasc Diabetol. 2024 Dec 19;23(1):449. doi: 10.1186/s12933-024-02539-x.
63. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RC, Fiolet JW, Stienen GJ, Coronel R, Zuurbier CJ. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na+ through inhibition of the cardiac Na+/H+ exchanger in rats and rabbits. Diabetologia. 2017 Mar;60(3):568-573. doi: 10.1007/s00125-016-4134-x.
64. Philippaert K, Kalyaanamoorthy S, Fatehi M, Long W, Soni S, Byrne NJ, Barr A, Singh J, Wong J, Palechuk T, Schneider C, Darwesh AM, Maayah ZH, Seubert JM, Barakat K, Dyck JRB, Light PE. Cardiac Late Sodium Channel Current Is a Molecular Target for the Sodium/Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Empagliflozin. Circulation. 2021 Jun;143(22):2188-2204. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053350.
65. Mustroph J, Wagemann O, Lücht CM, Trum M, Hammer KP, Sag CM, Lebek S, Tarnowski D, Reinders J, Perbellini F, Terracciano C, Schmid C, Schopka S, Hilker M, Zausig Y, Pabel S, Sossalla ST, Schweda F, Maier LS, Wagner S. Empagliflozin reduces Ca/calmodulin-dependent kinase II activity in isolated ventricular cardiomyocytes. ESC Heart Fail. 2018 Aug;5(4):642-648. doi: 10.1002/ehf2.12336.
66. Kim NH, Kim NH. Renoprotective Mechanism of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Focusing on Renal Hemodynamics. Diabetes Metab J. 2022 Jul;46(4):543-551. doi: 10.4093/dmj.2022.0209.
67. DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. Nat Rev Nephrol. 2021 May;17(5):319-334. doi: 10.1038/s41581-021-00393-8.
68. van Bommel EJM, Muskiet MHA, van Baar MJB, Tonneijck L, Smits MM, Emanuel AL, Bozovic A, Danser AHJ, Geurts F, Hoorn EJ, Touw DJ, Larsen EL, Poulsen HE, Kramer MHH, Nieuwdorp M, Joles JA, van Raalte DH. The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation rather than pre-glomerular vasoconstriction

in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial. Kidney Int. 2020 Jan;97(1):202-212. doi: 10.1016/j.kint.2019.09.013.
69. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S181-S206. doi: 10.2337/dc25-S009.
70. Ghid de management al diabetului zaharat. Societatea Română de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice. Federația Română de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice. disponibil online la https://societate-diabet.ro/wp-content/uploads/2021/07/Ghidul-SRDNBM-2021.pdf. accesat în 16.07.2025.
71. Shyangdan DS, Uthman OA, Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. BMJ Open. 2016 Feb 24;6(2):e009417.
72. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Drugs. 2015 Jan;75(1):33-59. doi: 10.1007/s40265-014-0337-y.
73. Riser Taylor S, Harris KB. The clinical efficacy and safety of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in adults with type 2 diabetes mellitus. Pharmacotherapy. 2013 Sep;33(9):984-99.
74. Whalen K, Miller S, Onge ES. The Role of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes. Clin Ther. 2015 Jun 1;37(6):1150-66. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.03.004.
75. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. Ann Med. 2012 Jun;44(4):375-93. doi: 10.3109/07853890.2011.560181.
76. Vivian E. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Educ. 2015 Dec;41(1 Suppl):5S-18S. doi: 10.1177/0145721715607643.
77. Khan P, Venkatesh S, Parveen R, Mishra P, Jain S, Agarwal N. Longitudinal efficacy of Ertugliflozin in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. Expert Opin Pharmacother. 2023 Sep-Dec;24(18):2199-2210. doi: 10.1080/14656566.2023.2279100.
78. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Drugs. 2015 Jan;75(1):33-59. doi: 10.1007/s40265-014-0337-y.
79. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S; Dapagliflozin 006 Study Group. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. Diabetes Obes Metab. 2014 Feb;16(2):124-36. doi: 10.1111/dom.12187.
80. Milder TY, Stocker SL, Abdel Shaheed C, McGrath-Cadell L, Samocha-Bonet D, Greenfield JR, Day RO. Combination Therapy with an SGLT2 Inhibitor as Initial Treatment for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2019 Jan 4;8(1):45. doi: 10.3390/jcm8010045.
81. Cheong AJY, Teo YN, Teo YH, Syn NL, Ong HT, Ting AZH, Chia AZQ, Chong EY, Chan MY, Lee CH, Lim AYL, Kong WKF, Wong RCC, Chai P, Sia CH. SGLT inhibitors on weight and body mass: A meta-analysis of 116 randomized-controlled trials. Obesity (Silver Spring). 2022 Jan;30(1):117-128. doi: 10.1002/oby.23331.
82. Cai X, Yang W, Gao X, Chen Y, Zhou L, Zhang S, Han X, Ji L. The Association Between the Dosage of SGLT2 Inhibitor and Weight Reduction in Type 2 Diabetes Patients: A Meta-Analysis. Obesity (Silver Spring). 2018 Jan;26(1):70-80. doi: 10.1002/oby.22066.
83. Cho YK, Kim YJ, Jung CH. Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Weight Reduction in Overweight and Obese Populations without Diabetes: A Systematic Review and a Meta-Analysis. J Obes Metab Syndr. 2021 Dec 30;30(4):336-344. doi: 10.7570/jomes21061.

84. Zheng H, Liu M, Li S, Shi Q, Zhang S, Zhou Y, Su N. Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors in Non-Diabetic Adults With Overweight or Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Aug 16;12:706914. doi: 10.3389/fendo.2021.706914.
85. Del Prato S, Nauck M, Durán-Garcia S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A, Parikh S. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. Diabetes Obes Metab. 2015 Jun;17(6):581-590. doi: 10.1111/dom.12459.
86. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Drugs. 2015 Jan;75(1):33-59. doi: 10.1007/s40265-014-0337-y.
87. Pan R, Zhang Y, Wang R, Xu Y, Ji H, Zhao Y. Effect of SGLT-2 inhibitors on body composition in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2022 Dec 30;17(12):e0279889. doi: 10.1371/journal.pone.0279889.
88. Pereira MJ, Eriksson JW. Emerging Role of SGLT-2 Inhibitors for the Treatment of Obesity. Drugs. 2019 Feb;79(3):219-230. doi: 10.1007/s40265-019-1057-0.
89. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Chu Y, Iyoha E, Segal JB, Bolen S. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2016 Jun 7;164(11):740-51. doi: 10.7326/M15-2650.
90. Teo YH, Chia AZQ, Teo YN, Chong EY, Syn NL, Cheong JYA, Ong HT, Wee CF, Ting AZH, Tan JTA, Li TYW, Kong WKF, Lee CH, Chan MY, Wong RCC, Yeo TC, Chai P, Sia CH. The impact of sodium-glucose cotransporter inhibitors on blood pressure: a meta-analysis and metaregression of 111 randomized-controlled trials. J Hypertens. 2022 Dec 1;40(12):2353-2372. doi: 10.1097/HJH.0000000000003280.
91. Baker WL, Buckley LF, Kelly MS, Bucheit JD, Parod ED, Brown R, Carbone S, Abbate A, Dixon DL. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Heart Assoc. 2017 May 18;6(5):e005686. doi: 10.1161/JAHA.117.005686.
92. Tian B, Deng Y, Cai Y, Han M, Xu G. Efficacy and safety of combination therapy with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and renin-angiotensin system blockers in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Nephrol Dial Transplant. 2022 Mar 25;37(4):720-729. doi: 10.1093/ndt/gfab048.
93. Hu Q, Yang S, Zhang B, Su N. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on serum urate levels and gout in patients with and without type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. Int J Clin Pharm. 2025 Jul 2. doi: 10.1007/s11096-025-01950-y.
94. Akbari A, Rafiee M, Sathyapalan T, Sahebkar A. Impacts of Sodium/Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Circulating Uric Acid Concentrations: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Diabetes Res. 2022 Feb 17;2022:7520632. doi: 10.1155/2022/7520632.
95. You Y, Zhao Y, Chen M, Pan Y, Luo Z. Effects of empagliflozin on serum uric acid level of patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diabetol Metab Syndr. 2023 Oct 16;15(1):202. doi: 10.1186/s13098-023-01182-y.
96. Piperidou A, Sarafidis P, Boutou A, Thomopoulos C, Loutradis C, Alexandrou ME, Tsapas A, Karagiannis A. The effect of SGLT-2 inhibitors on albuminuria and proteinuria in diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Hypertens. 2019 Jul;37(7):1334-1343. doi: 10.1097/HJH.0000000000002050.
97. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators.

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
98. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017 Aug 17;377(7):644-657.
99. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
100. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, Charbonnel B, Frederich R, Gallo S, Cosentino F, Shih WJ, Gantz I, Terra SG, Cherney DZI, McGuire DK; VERTIS CV Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1425-1435. doi: 10.1056/NEJMoa2004967.
101. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohlávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozdz J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
102. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, Jhund PS, Belohlavek J, Chiang CE, Borleffs CJW, Comin-Colet J, Dobreanu D, Drozdz J, Fang JC, Alcocer-Gamba MA, Al Habeeb W, Han Y, Cabrera Honorio JW, Janssens SP, Katova T, Kitakaze M, Merkely B, O'Meara E, Saraiva JFK, Tereshchenko SN, Thierer J, Vaduganathan M, Vardeny O, Verma S, Pham VN, Wilderäng U, Zaozerska N, Bachus E, Lindholm D, Petersson M, Langkilde AM; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2022 Sep 22;387(12):1089-1098. doi: 10.1056/NEJMoa2206286.
103. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
104. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2021 Oct 14;385(16):1451-1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
105. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, Lewis JB, Riddle MC, Voors AA, Metra M, Lund LH, Komajda M, Testani JM, Wilcox CS, Ponikowski P, Lopes RD, Verma S, Lapuerta P, Pitt B; SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and

Recent Worsening Heart Failure. N Engl J Med. 2021 Jan 14;384(2):117-128. doi: 10.1056/NEJMoa2030183.
106. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
107. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
108. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, Zhu D, Hill M, Stevens W, Wallendszus K, Brenner S, Cheung AK, Liu ZH, Li J, Hooi LS, Liu W, Kadowaki T, Nangaku M, Levin A, Cherney D, Maggioni AP, Pontremoli R, Deo R, Goto S, Rossello X, Tuttle KR, Steubl D, Petrini M, Massey D, Eilbracht J, Brueckmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2023 Jan 12;388(2):117-127. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.
109. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, Lewis JB, Riddle MC, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Cherney DZI, Dwyer JP, Scirica BM, Bailey CJ, Díaz R, Ray KK, Udell JA, Lopes RD, Lapuerta P, Steg PG; SCORED Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2021 Jan 14;384(2):129-139. doi: 10.1056/NEJMoa2030186.
110. Patel SM, Kang YM, Im K, Neuen BL, Anker SD, Bhatt DL, Butler J, Cherney DZI, Claggett BL, Fletcher RA, Herrington WG, Inzucchi SE, Jardine MJ, Mahaffey KW, McGuire DK, McMurray JJV, Neal B, Packer M, Perkovic V, Solomon SD, Staplin N, Vaduganathan M, Wanner C, Wheeler DC, Zannad F, Zhao Y, Heerspink HJL, Sabatine MS, Wiviott SD. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Major Adverse Cardiovascular Outcomes: A SMART-C Collaborative Meta-Analysis. Circulation. 2024 Jun 4;149(23):1789-1801. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069568.
111. Usman MS, Siddiqi TJ, Anker SD, Bakris GL, Bhatt DL, Filippatos G, Fonarow GC, Greene SJ, Januzzi JL Jr, Khan MS, Kosiborod MN, McGuire DK, Piña IL, Rosenstock J, Vaduganathan M, Verma S, Zieroth S, Butler J. Effect of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes Across Various Patient Populations. J Am Coll Cardiol. 2023 Jun 27;81(25):2377-2387. doi: 10.1016/j.jacc.2023.04.034.
112. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. Lancet. 2022 Nov 19;400(10365):1788-1801. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02074-8.
113. Qiu M, Ding LL, Zhang M, Zhou HR. Safety of four SGLT2 inhibitors in three chronic diseases: A meta-analysis of large randomized trials of SGLT2 inhibitors. Diab Vasc Dis Res. 2021 Mar-Apr;18(2):14791641211011016. doi: 10.1177/14791641211011016.
114. Kaze AD, Zhuo M, Kim SC, Patorno E, Paik JM. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular, kidney, and safety outcomes among patients with diabetic kidney disease: a meta-analysis. Cardiovasc Diabetol. 2022 Mar 23;21(1):47. doi: 10.1186/s12933-022-01476-x.
115. Liu Y, An C, Liu P, Yang F, Zhao Q. Comparative safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Ren Fail. 2023 Dec;45(1):2217287. doi: 10.1080/0886022X.2023.2217287.

116. Butler J, Usman MS, Khan MS, Greene SJ, Friede T, Vaduganathan M, Filippatos G, Coats AJS, Anker SD. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis. ESC Heart Fail. 2020 Dec;7(6):3298-3309. doi: 10.1002/ehf2.13169. Erratum in: ESC Heart Fail. 2021 Jun;8(3):2362. doi: 10.1002/ehf2.13338.
117. Donnan JR, Grandy CA, Chibrikov E, Marra CA, Aubrey-Bassler K, Johnston K, Swab M, Hache J, Curnew D, Nguyen H, Gamble JM. Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2019 Feb 1;9(1):e022577. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022577.
118. Zheng C, Lin M, Chen Y, Xu H, Yan L, Dai H. Effects of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on cardiovascular, renal, and safety outcomes in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Cardiovasc Diabetol. 2021 Apr 22;20(1):83. doi: 10.1186/s12933-021-01272-z.
119. Bianchi C, Daniele G, Dardano A, Del Prato S. Treatment with Oral Drugs. In Diabetes. Epidemiology, genetics, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, and Treatment. Bonora E, DeFronzo RA (Ed.). Springer. 2018, pg527-570.

Capitolul 18.5. Derivații de sulfoniluree și meglitinidele

Raluca Mălina Bungău

18.5.1. Derivații de sulfoniluree

Fiind printre primele variante terapeutice antidiabetice orale, derivații de sulfoniluree sunt, și în prezent, printre cele mai bogat reprezentate clase de medicamente antidiabetice orale, din punct de vedere al varietății preparatelor. Dezvoltarea lor a fost obținută de pe urma observării efectului de hipoglicemie cauzat de unele sulfonamide folosite în tratamentul febrei tifoide[1]. Primul medicament din clasa derviaților de sulfoniluree folosit la om, carbutamida, a fost patentat în anul 1953 şi aprobat pentru uz medical în 1956, actualmente fiind retras de pe piață din motive de siguranță şi eficacitate[2]. Alți reprezentanți notabili ai clasei, tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, şi clorpropamida, au facut, deasemenea, parte din "prima generație" de derivați de sulfoniluree. Ulterior, au fost inlocuiți de "generatia a II- a" de derivați de sulfoniluree, cum ar fi glibenclamida, gliclazida, glipizida şi glimepirida, mult mai eficiente și mai sigure decat prima generatie.[1]

18.5.1.1. Mecanism de acțiune

Derivații de sulfoniluree acționează direct asupra celulelor β-pancreatice din insulele lui Langerhans, pentru a stimula secreția de insulină. Moleculele pătrund în celula beta pancreatică şi se leagă de receptorul 1 pentru sulfoniluree (SUR1), care face parte dintr-un complex transmembranar de canale de potasiu ATP-sensibile Kir6.2 (K+ATP). Pătrunderea moleculelor de sulfoniluree cauzează închiderea acestor canale de potasiu (K+ATP), scăzând efluxul de potasiu şi cauzând depolarizarea membranei celulare. Depolarizarea membranei deschide canalele de calciu voltaj-dependente tip L adiacente, crescând influxul de calciu, ceea ce stimulează proteinele dependente de calciu care controlează contractilitatea microtubulilor și a microfilamentelor responsabile de secreția extracelulară de granule de insulina. Aceste granule de insulină preformată la nivelul membranei sunt eliberate rapid: "prima fază" de eliberare a insulinei, fiind urmată de o "a doua faza" de eliberare a insulinei care începe 10 minute mai tarziu. "A doua fază" presupune, de fapt, translocarea granulelor de insulina preformată către membrana celulară pentru secreție. Atâta timp cât moleculele de derivați de sulfoniluree sunt legate de receptorul SUR1, ele vor continua să stimuleze secreția de insulină, cu condiția ca, bineînțeles, celula beta pancreatică să fie viabila. Este esențial să subliniem faptul că derivații de sulfoniluree pot stimula secreția de insulină chiar și la valori normale ale glicemiei, motiv pentru care pot cauza hipoglicemii (in special prin inhibarea productiei hepatice de glucoza cauzate de secretia de insulina). [3] De menționat este că aceste hipoglicemii induse de derivații de sulfoniluree pot fi prelungite, necesitând monitorizare atentă și tratament prelungit (pe o durată de 12-72 ore).[3]

18.5.1.2. Farmacocinetica și farmacodinamia

Există o variabilitate semnificativă din punct de vedere al farmacocineticii la sulfonilureice. Se consideră că au o absorbție bună, atingând o concentrație plasmatică maximă în aproximativ 2-4 ore. Sunt legate de proteine plasmatice, ceea ce poate cauza interacțiuni cu alte medicamente care au această similaritate, cum ar fi sulfonamidele, salicilații sau warfarina. Metabolizarea lor se face în principal prin ficat, cu eliminarea unor cantități variabile de metaboliți prin bila şi urină. Eliminarea lor poate fi modificată în rândul pacienților cu funcție hepatică sau chiar renală alterată, sau a celor cu altă medicație asociată. Molecula a fost modificată de-a lungul timpului pentru a oferi durate de acțiune diferite: formularea de gliclazida cu eliberare modificata (MR- modified release) sau de glipiridă cu eliberare prelungită a fost introdusă pentru un efect de lungă durată, cu avantajul administrării în doză unică pe zi.[3] Exista și o formulare de glibenclamidă care crește rata de absorbție intestinală, permițând astfel un debut al acțiunii mai precoce.[4]

18.5.1.3. Indicații și contraindicații

Contraindicațiile majore includ diabetul zaharat de tip 1, cetoacidoza diabetică, comă sau precomă diabetică, sarcina și alăptarea (unde se preferă insulina), insuficiența hepatică severă și hipersensibilitatea la sulfoniluree sau la alte sulfamide. Utilizarea este limitată sau necesită ajustarea dozelor în boala cronică de rinichi avansată, în special pentru glibenclamidă, care se evită la eGFR scăzut. Se recomandă precauție deosebită la vârstnici, la pacienți cu aport alimentar neregulat sau cu consum de alcool, precum și la persoanele cu profesii la risc în cazul apariției hipoglicemiei (de exemplu, șoferi profesioniști).

Derivații de sulfoniluree sunt indicați în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la adulți, atunci când dieta, modificările stilului de viață și, de obicei, metforminul nu reușesc să asigure un control glicemic adecvat sau când metforminul este contraindicat ori nu este tolerat. Ei pot fi utilizați ca monoterapie sau în asociere cu alte clase de antidiabetice orale sau cu insulină bazală, cu condiția unei monitorizări atente a glicemiei și a riscului de hipoglicemie.

Ajustarea dozelor în funcție de rata de filtrare glomerulară estimată (eGFR) este esențială pentru a reduce riscul de hipoglicemie, mai ales la vârstnici și la pacienții cu boală cronică de rinichi. Tabelul 18.5.1.3.1. sintetizează, în mod practic, recomandările de utilizare pentru principalele sulfoniluree și pentru repaglinidă, în funcție de eGFR.

Tabelul 18.5.1.3.1. Utilizarea derivaților de sulfoniluree și repaglinidă în funcție de eGFR (mL/min/1.73m^2).

SUBSTANȚĂ	≥60	45–59	30–44	15–29	<15, DIALIZĂ
GLICLAZIDĂ (IR/MR)	Fără ajustare, cu titrare treptată a dozei.	Utilizabilă; doze mici–moderate, monitorizare atentă.	Utilizabilă în doze reduse (~50%), titrare lentă.	Doze mici, numai dacă alte opțiuni nu sunt posibile; monitorizare strictă.	De evitat
GLIMEPIRIDĂ	Fără ajustare inițială, se pornește de la 1 mg/zi.	Utilizabilă în doze mici (1–2 mg/zi); monitorizare frecventă.	Se evită doze mai mari; se preferă alte clase când este posibil.	În general nu se recomandă; risc crescut de hipoglicemie.	Contraindicată
GLIPIZIDĂ (XL)	Fără ajustare; opțiune potrivită în BCR ușoară.	Utilizabilă, eventual cu reducerea dozei cu 25–50%.	Utilizabilă în doze mici, cu monitorizare frecventă.	Doze foarte mici la pacienți selectați; hipoglicemia rămâne un risc major.	De evitat
GLIBENCLAMIDĂ	Poate fi utilizată la pacienți tineri fără comorbidități, cu prudență.	De evitat (CKD stadiul ≥3).	Contraindicată.	Contraindicată.	Contraindicată.
GLIQUIDONĂ	Fără ajustare; metabolizare preponderent hepatică.	Preferabilă față de alte SU în BCR moderată, cu monitorizare atentă.	Poate fi utilizată în doze reduse, cu monitorizare strictă.	Utilizare rezervată cazurilor selecționate; se preferă alternative.	De evitat

REPAGLINIDĂ	Fără ajustare; doza se stabilește în funcție de răspunsul glicemic.	Utilizabilă; creșteri de doză mai lente.	Preferată față de SU; doze mici (0,5–1 mg/masă) și titrare atentă.	Poate fi utilizată, inclusiv în BCR avansată, cu doze minime și monitorizare strictă.	Poate fi utilizată în doze mici chiar și la dializă, cu educație riguroasă privind hipoglicemia.

18.5.1.4. Poziționarea în ghidurile terapeutice

Ghidul ADA 2025 nu recomanda utilizarea de rutină a derivaților de sulfoniluree, fiind disponibile în momentul de fata preparate noi, eficiente, cu beneficii dovedite semnificativ mai mari. Ba chiar mai mult, acesta descurajează complet adăugarea lor că și adjuvant în insulinoterapie. Derivații de sulfoniluree sunt considerați că fiind medicamente cu risc înalt de hipoglicemie, neutre din punct de vedere cardiovascular (neutre din punct de vedere al riscului de apariție al evenimentelor cardiovasculare majore și al insuficienței cardiace). Totuşi, există o atenționate specială în ceea ce privește creșterea mortalității de cauza cardiovasculară bazată de studii mai vechi care au implicat tolbutamida. Sunt considerate a fi neutre și din punct de vedere al riscului progresiei bolii cronice de rinichi, utilizarea glibenclamidei nefiind totuşi recomandată în boala cronica de rinichi, iar inițierea glimepiridei şi a glipizidei necesitând precauție pentru a evita hipoglicemia în această situație.[5]

În esență, noul ghid ADA 2025 pune accent pe monitorizarea atentă, reevaluarea periodică (în special în cazul populațiilor vulnerabile: vârstnicii, pacienții cu boala cronică de rinichi) și subliniază siguranța, eficienta și beneficiile suplimentare de protecție cardiovasculară și renală pe care alte clase mai noi le oferă, în defavoarea derivaților de sulfoniluree. Totuși, aceste preparate sunt în continuare folosite pe scară largă în monoterapie și în combinații cu diverse alte substanțe antihiperglicemiante, cum ar fi metforminul. O motivație pentru acest fapt ar fi accesibilitatea acestora şi prețul lor scăzut, fiind preparate utilizate cu regularitate în regiuni precum Asia și Europa de Est.

În general, recomandarea ghidurilor include derivații de sulfoniluree că și posibil preparat alternativ de primă linie în cazul în care metforminul nu este tolerat sau indicat. Putem considera că sunt mai potrivite profilului de pacient fără exces de greutate (unul dintre efectele adverse fiind creșterea în greutate). Inițierea terapiei cu derivați de sulfoniluree se face cu doza mică, fiind necesară automonitorizarea glicemică zilnică (chiar de mai multe ori pe zi în primele saptamani de tratament). Automonitorizarea glicemică este cu atât mai importantă cu cât sunt interesate grupuri de pacienți la risc de a face hipoglicemie (vârstnicii, pacienții cu funcție hepatică alterată, persoane care practica activitate fizică zilnică intensă etc). Riscul de hipoglicemie cauzată de derivații de sulfoniluree este prezent și în cazul pacienților care nu prezintă hiperglicemie a jeun marcată, dar și a celor care au prezentat o îmbunătățire din punct de vedere al profilului glicemic chiar și în urma simplei intervenții asupra stilului de viață, în absența medicației antihiperglicemiante. Titrarea ar trebui făcută la intervale de 2-4 saptamani, în funcție de nevoi, principalele efecte secundare care ar putea apărea fiind hipoglicemia sau semnele și simptomele de hipoglicemie. In cazul apariției acestora, se recomandă revenirea la treapta anterioara de tratament, chiar dacă obiectivul glicemic general nu a fost atins. Din punct de vedere al eficienței, glibenclamidul este considerat că avand cel mai puternic efect antihiperglicemiant, fiind urmat de glipizidă, glimepiridă, gliclazidă și gliquidonă. În esență, derivații de sulfoniluree, în monoterapie, pot fi potriviți profilului de pacient tânăr, fără exces de greutate, fără a fi la risc de hipoglicemie (fără alte comorbidități semnificative, care nu practică activitate fizica intensă), la care se dorește o scădere semnificativă a valorilor glicemice (derivații de sulfoniluree având un efect antihiperglicemiant considerabil).[3] Printre principalele contraindicații ale administrării se

numără diabetul zaharat tip 1, cetoza, cetoacidoza, sarcina și perioada de alăptare, boala cronica de rinichi, disfuncția hepatică moderat-severă, hiperglicemia determinată de infecțiile locale/sistemice sau de evenimente cardiovasculare majore (accident vascular cerebral, infarct miocardic acut). Administrarea trebuie întreruptă preoperator, intraoperator și postoperator, cel puțin până la reluarea alimentatiei.[1] Contraindicațiile majore sunt reprezentate de hipoglicemie, istoricul personal de hipoglicemii severe și administrarea la pacienții varstnici (mai susceptibili la hipoglicemie; nu se recomanda administrarea peste varsta de 70 de ani). Aşa cum am mentionat anterior, asocierea derivaților de sulfoniluree cu alte medicamente antidiabetice orale sau cu insulina nu mai este recomandata de catre ghidurile actuale, însa în cazul în care nu sunt atinse țintele glicemice, parcursul natural ar fi asocierea unui inhibitor SGLT2. De menționat este că, în general, ținta glicemică este obținută cu mult înainte de atingerea pragului maximal de administrare, ceea ce indică faptul că secreția de insulină a atins pragul maxim de stimulare în acel punct.[1]

18.5.1.5. Eficacitate antihiperglicemiantă

Derivații de sulfoniluree pot scădea valoarea glicemiei a jeun cu 36-72 mg/dl (2-4 mmol/l) şi a HbA1c cu 1-2%, în monoterapie. Efectul antihiperglicemiant apare rapid, fiind astfel o medicație potrivită pentru obținerea controlului glicemic într-o perioadă foarte scurtă de timp.[3] Sunt dependente de capacitatea celulei beta pancreatice de a secreta insulină, ceea ce va însemna că efectul lor antihiperglicemiant va suferi un declin pe măsură ce funcția beta celulară se degradează, odată cu avansarea diabetului zaharat. Poate apărea fenomenul de "insuficiență primară" la sulfonilureice în contextul hiperglicemiei marcate (>300 mg/dl), atunci când apare starea de glucotoxicitate și de secreție insuficientă de insulină. În acest caz este necesara administrarea insulinei pana la dispariția fenomenului.

Pe măsură ce acest lucru se întâmplă, va apărea necesitatea creșterii dozei şi implicit, poate apărea scăderea efectului antihiperglicemiant atât prin fenomenul de "desensibilizare" ("insuficiență secundară"): reducerea sensibilității receptorilor pentru sulfoniluree, cât și prin cel de epuizare a masei de celule beta restante. [1] Prin urmare, putem considera că eficiența terapeutică este mult mai crescută în cazul administrării precoce, în contextul unei rezerve păstrate de celule beta pancreatice. Totuşi, riscul de hipoglicemie este prezent chiar și în aceasta situație.

18.5.1.6. Efecte adverse

Cel mai comun efect advers al derivaților de sulfoniluree este hipoglicemia. Este necesară educația medicală pentru recunoașterea semnelor de hipoglicemie și pentru prevenirea apariției acestora în momentul în care se inițiază tratamentul.[3]

Studiul UKPD a raportat o incidență crescută a hipoglicemiilor în monoterapie, în comparație cu metforminul, în special în cazul glibenclamidului. Episoadele severe de hipoglicemie relatate în studiul UKPDS au fost prezente la aproximativ 1% dintre participanți. În cadrul aceluiași studiu a fost observată și o creștere a mortalității în cazul asocierii metforminului la derivații de sulfoniluree (26 vs 14 în grupul cu SU în monoterapie).[7] Există mai mulți factori care pot favoriza apariția hipoglicemiei data de derivații de sulfoniluree: preparatele cu eliberare prelungită, alimentația insuficientă şi/sau neregulată, asocierea cu alte terapii antihiperglicemiante, vârsta, consumul excesiv de alcool și valori glicemice a jeun apropiate de normal.[3] Hipoglicemia indusa de derivații de sulfoniluree va necesita întotdeauna spitalizare. Aceasta are un caracter recurent și va necesita administrarea intravenoasa continuă a glucozei (în special în cazul preparatelor cu eliberare prelungită), pe o perioada mai lungă de timp (>1 zi). Diazoxidul și octreotidul au fost folosite cu succes (însă cu precauție extremă) pentru a inhiba secreția de insulină în cazul hipoglicemiilor severe cauzate de derivații de sulfoniluree. Utilizarea glucagonului nu este recomandată în hipoglicemia severă cauzată de derivații de sulfoniluree (acesta stimulează secreția de insulină).[3]

Un alt efect advers semnificativ este creșterea în greutate (1-4 kg în primul an, conform studiilor UKPD şi ADOPT).[6,7] Această creștere în greutate poate fi cauzată în principal de creșterea nivelului endogen de insulină, stimularea apetitului în cazul apariției hipoglicemiilor şi prin scăderea efectului de glicozurie. Creșterea ponderală este de obicei mai pronunțată în primele luni de tratament, după care greutatea se stabilizeaza. Printre efectele adverse rare se numără reacțiile de sensibilitate (erupții cutanate), febra, fotosensibilitatea, icterul şi porfiria acută.[3]

O particularitate ar fi faptul că glibenclamidul poate avea un uşor efect diuretic.[8] Unele preparate pot favoriza apariția ischemiei miocardice (glibenclamidul, glipizidul, glimepiridul), prin interacțiunea cu receptorii pentru sulfoniluree SUR2A și SUR2B care se regăsesc la nivelul miocardului. Astfel, derivații de sulfoniluree nu se recomandă în cazul pacienților cu boală coronariană aterosclerotică.[3]

18.5.2. Meglitinidele

Meglitinidele sunt preparate antidiabetice orale care stimulează secreția de insulină într-un mod similar derivaților de sulfoniluree. Secreția de insulină stimulată de meglitidine este rapidă şi de scurtă durată (spre deosebire de derivații de sulfoniluree), iar administrarea înainte de masă poate provoca o secreție de insulină care să acopere necesarul prandial de insulina (pot fi benefice în controlarea hiperglicemiei postprandiale).[3] Reprezentanții clasei sunt repaglinida și nateglinida.

18.5.2.1. Mecanism de acțiune

Moleculele de meglitinida se leaga de receptorul SUR1 de pe membrana plasmatica a celulei beta pancreatice (intr-un mod similar cu derivații de sulfoniluree, insa pe un situs diferit). Legarea de acest receptor provoaca aceleasi efecte că și în cazul derivaților de sulfoniluree: inchiderea canalelor de potasiu (K+ATP). Efectul final este reprezentat de stimularea secretiei de insulina de catre celula beta pancreatica (la fel că și în cazul derivaților de sulfoniluree). Prin urmare, administrarea concomitenta a celor doua preparate nu aduce niciun beneficiu (nu exista complementaritate).[3]

18.5.2.2. Farmacocinetica și farmacodinamia

Repaglinida are o absorbtie rapida (atinge un varf al concentratiei plasmatice în aproximativ o ora). Metabolizarea să se face prin ficat. Daca se administreaza cu 15 min inainte de a manca, efectul antihiperglicemiant se va intinde pe o durata de 3 ore. Nateglinida intra în actiune mai rapid, insa durata actiunii este mai scurta. [3]

18.5.2.3. Indicații și contraindicații

Meglitinidele pot fi o opțiune terapeutică potrivită pentru pacienții care experimentează hiperglicemii postprandiale. Fiind recomandată administrarea în apropierea mesei, fara a necesita un timp îndelungat pentru a intra în acțiune, se pot potrivi pacienților care nu au un timp regulat al meselor. Pot fi mai potrivite vârstnicilor decât derivații de sulfoniluree, având un potențial risc de hipoglicemie mai scăzut. Dezavantajul acestor preparate este reprezentat de numărul crescut de administrari pe zi (având efect de scurta durată). [3]

18.5.2.4. Poziționarea în ghidurile terapeutice

Ghidul ADA 2025 încadreaza meglitinidele că fiind o clasă de medicamente cu risc hipoglicemic, punând accent pe înlocuirea lor cu alte opțiuni terapeutice care aduc beneficii cardiovasculare și renale și sunt mai lipsite de riscuri (cum ar fi agoniștii GLP-1 și inhibitorii SGLT2), la fel ca și în cazul derivaților de sulfoniluree.

Într-o nota identica, nu se recomandă intensificarea insulinoterapiei cu meglitinide (la fel ca și în cazul derivaților de sulfoniluree), această asociere intensificand riscul de hipoglicemie fără a aduce beneficii suplimentare. Noul ghid atenționează și asupra potențialului risc de creștere în greutate.[9]

Repaglinida se administrează cu 15-30 de minute înainte de masă, inițierea făcându-se cu doze mici (0.5 mg/masa). Dozele pot fi crescute la intervale de 2 saptamani, până se atinge doza maximă recomandată de 4 mg/masă. Repaglinida nu se va administra dacă se omite masa. Aceasta poate fi o alternativă terapeutică la pacienții care prezintă contraindicații pentru metformin sau pentru derivații de sulfoniluree. Nateglinida intra în actiune mai rapid și are o durata mai scurtă de acțiune decât repaglinida. Există țari precum Marea Britanie unde administrarea nateglinidei nu este permisă în monoterapie, fiind disponibilă doar sub forma de terapie combinată. [3]

18.5.4.5. Eficacitate

Meglitinidele pot reduce semnificativ glicemia postprandială, însă efectele pe glicemia a jeun sunt nesemnificative. Pot reduce valoarea HbA1c cu 0.5-1.5% (similar cu derivații de sulfoniluree).[1]

18.5.4.6. Efecte adverse

La fel ca și în cazul derivaților de sulfoniluree, hipoglicemia este principalul efect advers. Hipoglicemia cauzată de meglitinide nu este la fel de severă ca și în cazul derivaților de sulfoniluree, episoadele fiind mai putin frecvente. Creșterea în greutate poate fi un efect advers, însă nu este marcată.[3]

Bibliografie:

1. Serban Viorel. TRATAT ROMAN DE BOLI METABOLICE. 2010.
2. Fischer J, Ganellin CR. Analogue-based drug discovery. 2006;575.
3. Holt Richard. Textbook of Diabetes. 2016.
4. Bari A, Chella N, Sanka K, Shastri NR, Diwan P V. Improved anti-diabetic activity of glibenclamide using oral self nano emulsifying powder. J Microencapsul [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2025 Jul 14];32(1):54–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25090596/
5. Committee ADAPP, ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Balapattabi K, Beverly EA, et al. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care [Internet]. 2025 Jan 1 [cited 2025 Jul 14];48(Supplement_1):S128–45. Available from: https://dx.doi.org/10.2337/dc25-S006
6. Turner R, Turner RC, Holman RR, Cull CA, Stratton IM, Matthews DR, et al. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet [Internet]. 1998 Sep 12 [cited 2025 Jul 14];352(9131):837–53. Available from: https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673698070196
7. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. New England Journal of Medicine [Internet]. 2006 Dec 7 [cited 2025 Jul 14];355(23):2427–43. Available from: https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa066224
8. Bailey MA, Shirley DG, Stocking CJ, Slater JM, Walter SJ. The natriuretic effect of glibenclamide: Evidence for a non-luminal site of action. Pflugers Arch [Internet]. 2002 [cited 2025 Jul 14];444(6):777–84. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00424-002-0876-z
9. ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Bajaj M, Balapattabi K, Beverly EA, et al. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(Supplement_1):S1–5.

Capitolul 18.6. Tiazolidindionele

Sorina Ispas

18.6.1. Introducere

Tiazolidionele (TZD), cunoscute și sub denumirea de glitazone, reprezintă o clasă de medicamente antidiabetice orale utilizate în tratamentul diabetului zaharat tip 2 (DZ tip 2).

Primul reprezentant al acestei clase, troglitazona, a fost retras din cauza hepatotoxicității. În prezent, pioglitazona este principalul TZD utilizat, în timp ce rosiglitazona a fost suspendată în Europa și este scoasă de pe piață în mai multe țări ca urmare a unui profil de risc cardiovascular nefavorabil, în urma meta-analizelor care au raportat un risc crescut de evenimente cardiovasculare majore și infarct miocardic acut.[1]

Principalul lor mecanism de acțiune constă în creșterea sensibilității la insulină a țesuturilor adipoase, musculare, precum și hepatice. Deși ghidurile recente[2] nu le mai prioritizează din cauza efectelor adverse în contextul insuficienței cardiace și a creșterii în greutate, utilizarea lor, în asociere cu terapii inovatoare, le-ar putea repoziționa ca medicament de interes în tratamentul DZ tip 2. Efectele sale pleiotrope susțin potențialul lor terapeutic dincolo de controlul glicemic.

18.6.2. Farmacocinetica și farmacodinamia

Pioglitazona este detectabilă în sânge la 30 de minute după administrarea preprandială. Concentrația maximă este atinsă la 2 ore. Timpul de înjumătățire (T½) al medicamentului este de 3-7 ore.

Absorbția pioglitazonei este întârziată dacă este ingerată în timpul sau după masă, dar cantitatea totală absorbită nu este influențată semnificativ. Din acest motiv, TZD pot fi administrate indiferent de orarul meselor, deoarece modificările absorbției nu au semnificație clinică.

Concentrația constantă (Steady-State) este atinsă după 7 zile de tratament.

Pioglitazona se leagă de albuminele plasmatice în proporție de 99%. Este metabolizată prin hidroxilare și oxidare, iar metaboliții săi sunt parțial glucurono- sau sulfo-conjugați. Hidroxi și ketoderivații pioglitazonei sunt activi farmacologic.

Eliminarea are loc prin bilă si materii fecale sub formă nemodificată sau conjugată. Excreția renală este în cantitate neglijabilă.[3,4]

18.6.3. Mecanism de acțiune

Acțiunea primară a TZD se bazează pe activitatea receptorului nuclear PPARγ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors Gamma). Acești receptori fac parte din superfamilia receptorilor nucleari hormonali de tip steroidic și sunt localizați în tot organismul, în principal în adipocite, ficat, muschi scheletici, rinichi sau inimă, având rol în transcripția genelor implicate în gluconeogeneză, în oxidarea acizilor grași și în transportul lipidelor.[5,6] Există trei izoforme principale de receptori PPAR, care sunt prezentate în Tabelul 18.6.1.

Tabel 18.6.1. Principalii receptori PPAR

Izoformă PPAR	Localizare	Funcții
PPARα	Predominant în ficat, dar și în rinichi, glande suprarenale, cord, colon și mușchi scheletic	Activarea sa duce la creșterea catabolismului acizilor grași, scăderea producției hepatice de VLDL și creșterea clearance-ului acestora, reducerea expresiei genelor apoCIII și creșterea

		expresiei genelor apoAI și apoAII, cu creșterea HDLc[7]
PPARβ/δ	Răspândiți în aproape toate țesuturile	Nu sunt activați de TZD
PPARγ	Implicați în metabolismul glucidic și lipidic, adipogeneză și medierea acțiunii insulinei	TZD sunt agoniști direcți ai PPARγ

Prin activarea PPARγ, TZD declanșează transcrierea unor gene, inclusiv a celei a transportorului de glucoză GLUT4.[8]

Acest lucru conduce la:

- Creșterea sensibilității la insulină în ficat, țesutul adipos și mușchiul scheletic;[9]
- Reducerea gluconeogenezei hepatice și scăderea concentrației circulante de glucoză;
- Reducerea lipotoxicității prin scăderea acizilor grași liberi;
- Îmbunătățirea funcției celulelor β pancreatice prin efecte protectore, de conservare prin scăderea stresului oxidativ la nivelul populației celulare β;
- Ameliorează inflamația, steatoza și fibroza hepatica;[10]
- Promovarea adipogenezei, prin stimularea diferențierii preadipocitelor în adipocite mici și insulinosensibile, promovând apoptoza selectivă, a adipocitelor mari, rezistente la insulină, realizându-se astfel remodelarea țesutului adipos.

În plus, TZD exercită și efecte cu acțiune antiinflamatoare și vasculoprotectoare asupra inflamației cronice și disfuncției endoteliale.[11]

Ele reduc aderența limfocitelor și a monocitelor la nivelul endoteliului lezat, inhibă migrarea monocitară și scad producția de citokine proinflamatorii (cum ar fi TNFα, IL-1, IL-6) și PAI 1. Activarea PPARγ în celulele mezangiale renale inhibă expresia proteinelor proinflamatorii.

18.6.4. Pioglitazona și Rosiglitazona

După cum s-a menționat, pioglitazona și rosiglitazona sunt cei doi reprezentanți ai clasei TZD care au fost utilizați clinic. Însă, profilul lor de siguranță cardiovasculară este divergent.[12,13]

Pioglitazona este un agonist al receptorilor PPARγ și PPARα. Această activare dual explică beneficiile sale asupra metabolismului lipidic. Pioglitazona reduce semnificativ și durabil HbA1c, fără a crește riscul de hipoglicemie. În plus, determină creșterea nivelului HDLc, reducerea nivelului de trigliceride și ameliorarea severității steatohepatitei. Deci, are efecte pozitive asupra profilului lipidic extins (trigliceride, HDLc, non-HDLc, mărimea și concentrația particulelor LDLc). Pioglitazona este încă disponibilă și are indicații largi.

Rosiglitazona este în primul rând un agonist al receptorilor PPARγ. Studiul RECORD (The Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycemia in Diabetes) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00379769) a arătat că rosiglitazona nu a îmbunătățit morbiditatea sau mortalitatea de cauză cardiovasculară, dar a crescut riscul de insuficiență cardiacă ce a necesitat spitalizare sau a dus la deces (HR: 2,10, 95% CI: 1,35–3,27, p = 0,0010), precum și anumite fracturi osoase. De asemenea, rosiglitazona poate crește nivelurile de LDLc și colesterol total, spre deosebire de pioglitazonă. Din cauza acestui profil de risc cardiovascular, rosiglitazona a fost retrasă de pe piața europeană și din mai multe țări.

18.6.5. Poziționarea în recomandările ghidurilor

Conform recomandărilor ghidului ADA 2025, pioglitazona rămâne o opțiune terapeutică valoroasă pentru pacienții cu DZ tip 2 care prezintă disfuncție metabolică, fiind un antidiabetic oral

capabil să reducă eficient valorile glicemice. Este indicată în special la pacienții cu MASLD/MASH confirmată sau cu risc crescut de fibroză hepatică, datorită efectelor sale benefice asupra inflamației și fibrogenezei hepatice, precum și asupra riscului cardiovascular.

Deși utilizarea sa necesită precauție în contextul insuficienței cardiace, pioglitazona se remarcă prin beneficiile pleiotrope semnificative, inclusiv efectele neuroprotectoare și antiinflamatoare, aspecte care susțin reevaluarea acestei clase în abordarea modernă a diabetului zaharat tip 2. Pentru un control glicemic optim și un efect benefic asupra MASH/MASLD se poate avea în vedere prescrierea pioglitazonei în asociere cu un agonist de receptor de GLP-1. Printre recomandările ghidului ADA 2025, cu privire la alegerea terapeutică a pioglitazonei, apare ca opțiune suplimentară după tratamentul cu agoniștii de receptor GLP-1 sau SGLT2i, dacă HbA1c rămâne peste țintele terapeutice.[2,14,15] Un avantaj în utilizarea terapiei îl reprezintă faptul că nu produce hipoglicemie. Efectele adverse posibile includ: creșterea în greutate, retenția hidrosalină, fracturi periferice, edeme și rareori edeme maculare.

Conform recomandărilor ghidului, monitorizarea insuficienței cardiace este esențială.[2]

18.6.6. Eficacitatea clinică a tiazolidindionelor

TZD exercită efecte benefice în multiple condiții metabolice, dincolo de controlul glicemic.

18.6.6.1. Controlul glicemic și sensibiltatea la insulină

- TZD îmbunătățesc controlul glicemic, determinând o scădere a HbA1c cu 1-1,5 %;
- Reduc rezistența la insulină (IR), în special la nivelul mușchilor scheletici;[16]
- Cresc secreția de adiponectină, care, la rândul său, favorizează oxidarea acizilor grași, scade producția hepatică de glucoză și reduce nivelul acizilor grași și trigliceridele;
- Sunt eficiente atât în monoterapie, cât și în terapia combinată cu metformin, sulfonilureice sau insulină;
- În studiile de prevenție a DZ tip 2, TZD au demonstrat o reducere semnificativă a ratei de progresie de la prediabet la diabet și o creștere a revenirii la toleranța normală la glucoză, deși efectul preventiv nu persistă după întreruperea tratamentului.

18.6.6.2. Efectele cardiometabolice

- Profil lipidic: Pioglitazona are efecte favorabile asupra metabolismului lipidic, determinând creșterea HDLc și scăderea trigliceridelor. Atât pioglitazona, cât și rosiglitazona pot induce modificări benefice asupra mărimii și distribuției particulelor de LDLc, reducând proporția celor mici si dense, aterogene;
- Ateroscleroză: Pioglitazona reduce inflamația și stabilizează placa de aterom. Mai multe studii au arătat o rată semnificativ mai mică de progresie a aterosclerozei coronariene la pacienții cu DZ tip 2 și boală arterială coronariană;[20]
- Riscul cardiovascular (CV):

- Studiul PROACTIVE (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00174993) a evaluat efectele pioglitazonei asupra mortalității și morbidității la pacienții cu DZ tip 2 și boală cardiacă macrovasculară. A demonstrat o scădere semnificativă (16%) a riscului unui endpoint compozit secundar, incluzând mortalitatea de toate cauzele, infarctul miocardic non-fatal și accidentul vascular cerebral (AVC) (HR: 0,84, 95% CI: 0,72–0,98; p = 0.027). Mortalitatea prin insuficiență cardiacă nu a fost crescută semnificativ cu pioglitazonă (p = 0,634).
- Studiul IRIS (Insulin Resistence Intervention after Stroke) (ClinicalTrials.gov.Identifier:NCT00091949) a arătat că pioglitazona poate reduce incidența evenimentelor cardiovasculare majore (infarct miocardic acut sau AVC) (HR: 0,76, 95% Cl:0,62-0,93; p=0,007) la pacienții cu rezistență la insulină post-AVC recent sau atac ischemic

tranzitor, fără creșterea riscului de insuficiență cardiacă (HR: 1,30, 95% Cl: 0,89-1,88; p=0,17), cu o monitorizare atentă a efectelor secundare, creștere ponderală și edeme, necesitând ajustarea dozei;

- Tensiunea arterială: administrarea TZD este însoțită de scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice. Mecanismul exact nu este pe complet cunoscut;
- Insuficiența cardiacă (IC): deși pioglitazona a fost asociată cu un impact negativ asupra insuficienței cardiace prin creșterea retenției hidrice și a edemelor, în special la pacienții cu istoric de boală cardiovasculară, studiul PROactive nu a înregistrat o creștere a deceselor legate de IC. Utilizarea pioglitazonei necesită prudență la pacienții cu IC simptomatică. Dozele mai mici de pioglitazonă pot oferi beneficii similare în metabolismul glucozei și a lipidelor, a steatozei hepatice și a rezistenței la insulină, dar cu efecte negative reduse asupra creșterii în greutate, a edemului și a insuficienței cardiace.

18.6.6.3. Efecte în patologii specifice

- **Boala ficatului gras asociată disfuncției metabolice (MASLD) și steatohepatita asociată disfuncției metabolice (MASH):**

TZD au potențial de utilizare în aceste condiții hepatice metabolice, conform recomandărilor ghidului ADA 2025;[2]

- **Sindromul ovarelor polichistice (PCOS):**

TZD sunt eficiente în îmbunătățirea rezistenței la insulină și a nivelurilor crescute de androgeni la femeile cu PCOS, fie în monoterapie, fie în asociere cu alți agenți antidiabetici. Ele pot restabili ciclurile menstruale și pot induce ovulația. De asemenea, s-a observat o ameliorare semnificativă a hirsutismului si a acneei;[18]

- **Lipodistrofiile:**

TZD pot ameliora complicațiile metabolice în formele parțiale de lipodistrofie, dar trebuie utilizate cu prudență în lipodistrofia generalizată;[19]

- **Afecțiuni neurologice:**

Glitazonele pot oferi neuroprotecție, fiind asociate cu un risc redus de boală Parkinson. Mecanismele implică îmbunătățirea funcției mitocondriale și acțiunea antiinflamatorie. Studiile atestă și eficiența TZD în tratamentul bolii Alzheimer, sclerozei multiple și în protecția față de ischemia cerebrală. De exemplu, metforminul și pioglitazona au demonstrat un efect antiinflamator pozitiv la subiecții cu scleroză multiplă și sindrom metabolic, cu reducerea leziunilor noi existente, observate la RMN-ul cerebral;[21]

- **Leucemia mieloida cronică (LMC):**

Glitazonele ar putea contribui la eradicarea celulelor stem leucemice în LMC prin combinarea cu inhibitorii de tiroizin kinază, sensibilizând celulele stem leucemice la chimioterapie și reducând nivelurile proteinei STAT5, esențiale pentru supraviețuirea lor;[22,23,24]

- **Protecția renală:**

Pioglitazona poate avea proprietăți renoprotectoare, scăzând albuminuria și progresia bolii renale, posibil prin acțiunea directă asupra receptorilor PPARγ la nivel renal.[17]

18.6.7. Contraindicații și reacții adverse

Utilizarea TZD a fost întotdeauna controversată din cauza reacțiilor adverse asociate.[3]

18.6.7.1. Contraindicații

- **Insuficiență cardiacă congestivă** (clasele NYHA III-IV);
- **Afectare hepatică** activă sau transaminaze > 2,5 ori limita superioară a valorii normale;
- **Sarcină și alăptare** (lipsa datelor de siguranță);

- **Copii și adolescenți** sub 18 ani (lipsa studiilor suficiente);
- **Hipersensibilitate** cunoscută la substanța activă sau excipienți;
- **Alcoolism cronic** (crește riscul afectării hepatice și hipoglicemiei);
- **Sindrom coronarian acut sau eveniment coronarian acut recent** (angină instabilă, infarct miocardic acut sau fără supradenivelare ST) sau semne ECG de ischemie cardiacă;
- **Cetoacidoză diabetică.**

18.6.7.2. Reacții adverse

- **Retenție hidrosalină și edeme periferice**: acestea apar la aproximativ 5 % dintre pacienții în monoterapie și până la 15% dintre cei tratați în asociere cu insulină. Mecanismul implică activarea canalelor de sodiu și alterarea reabsorbției la nivel tubular renal, cu creșterea permeabilității vasculare;
- **Creștere ponderală**: este, în general, frecventă, dependentă de doză, mai ales în asociere cu insulină. Este cauzată de creșterea țesutului adipos subcutanat și/sau retenției hidrosaline;
- **Insuficiență cardiacă (IC)**: Rosiglitazona a fost asociată cu un risc crescut de IC. Pioglitazona este contraindicată la pacienții cu IC NYHA I-IV; necesită monitorizare atentă la ceilalți pacienți cu risc;
- **Fracturi osoase**: Administrarea pe termen lung a TZD, în special la femei, a fost asociată cu un risc crescut de fracturi (în special la nivelul extremităților), posibil prin acțiunea TZD asupra celulelor mezenchimale, favorizând diferențierea spre linia adipocitară în detrimentul celei osteoblastice;
- **Creșterea transaminazelor hepatice**: este posibilă, dar reversibilă după sistarea terapiei, se recomandă monitorizare periodică;
- **Anemie**: Poate să apară la 1-2% dintre pacienții tratați, cel mai probabil prin retenția de fluide cu efect de hemodiluție;
- **Cancer de vezică urinară**: unele studii au raportat o asociere între riscul crescut de cancer de vezică urinară și administrarea pioglitazonei, dar dovezile sunt controversate. Utilizarea sa se evită la pacienții cu istoric de neoplasm de vezică urinară.
- **Edem macular:** rar, dar posibil efect advers ocular.

18.6.8. Administrare și indicații curente

Pioglitazona se administrează pe cale orală, în doze de **15, 30 sau 45 mg/zi**. Nu necesită ajustarea dozei dacă clearance-ul creatininei este >4mL/minut; nu există date la pacienții dializați. Se poate administra:[3]

- în **monoterapie**, când metfominul este contraindicat sau nu este tolerat;[25]
- în **terapie dublă**, în asociere cu metformin sau cu sulfoniluree;
- în **terapie triplă**, în asociere cu metformin și sulfoniluree;
- în asociere cu **insulină**, dacă metforminul este contraindicat sau controlul glicemic este inadecvat, necesitând o supraveghere atentă pentru retenția de lichide și dezvoltarea insuficienței cardiace.

Deși utilizarea TZD este limitată în prezent din cauza numeroaselor reacții adverse, pioglitazona poate fi recomandată în continuare în a doua linie de tratament, adăugată metforminului, dacă ținta pentru HbA1c nu a fost atinsă, în situațiile în care obiectivul principal este minimalizarea riscului de hipoglicemie sau dacă există limitări legate de costurile terapiei, fiind un medicamnet relativ ieftin.

18.6.9. Concluzii și perspective

Tiazolidindionele, în ciuda provocărilor legate de siguranța cardiovasculară (în special pentru rosiglitazonă) și de efectele adverse precum retenția hidrică și creșterea în greutate, rămân agenți cu efecte pleiotrepe semnificative. Aceste beneficii depășesc controlul glicemic, incluzând reducerea rezistenței la insulină, ameliorarea metabolismului lipidic, efecte anti-aterosclerotice și potențiale beneficii în patologii precum MASH/MAFLD, PCOS, lipodistrofii și chiar unele afecțiuni neurologice și oncologice.

Beneficiile scăderii glicemice ale pioglitazonei reprezintă un argument important în favoarea sa. Având în vedere contextul actual, inclusiv impactul pandemiei COVID- 19 asupra pacienților cu DZ2 și tulburările cardiometabolice, optimizarea utilizării medicamentelor disponibile, inclusiv a TZD, este esențială pentru a atenua efectele hiperglicemiei.[26] Combinarea glitazonelor cu noi terapii precum agoniștii GLP1-RA și inhibitorii SGLT2 ar putea deschide noi perspective terapeutice, valorificând acțiunile lor pleiotreope întru-un mod mai sigur și mai eficient. Beneficiile lor trebuie cântărite cu atenție în raport cu riscurile, iar pioglitazona, cu excepția riscului potențial de insuficiență cardiacă la indivizii susceptibili, pare să nu aibă contraindicații majore.

Bibliografie:

1. Nissen & Wolski,2007- Effect of Rosiglitazone on the risk of Miocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes- DOI: 10.1056/NEJMoa072761
2. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025, 48(Suppl.1) S113-S130.
3. European Medicines Agency. EPAR summary for the public: Pioglitazone hydochloride (Actos).
4. Tratat român de boli metabolice, Viorel Şerban, Ed. Brumar, 2010, ISBN 978-973-602-527-3
5. Brown, J.D.; Plutzky, J. Peroxisome proliferator-activated receptors as transcriptional nodal points and therapeutic targets. Circulation 2007, 115, 518–533.
6. Rizzo, M.; Berneis, K. Should we measure routinely the LDL peak particle size? Int. J. Cardiol. 2006, 107, 166–170.
7. Hsiao, A.; Worrall, D.S.; Olefsky, J.M.; Subramaniam, S. Variance-modeled posterior inference of microarray data: Detecting gene-expression changes in 3T3-L1 adipocytes. Bioinformatics 2004, 20, 3108–3127.
8. Rosaria Vincenza Giglio, Nikolaos Papanas, Ali Abbas Rizvi, Marcello Ciaccio, Angelo Maria Patti, Ioannis Ilias, Anca Pantea Stoian, Amirhossein Sahebkar , Andrej Janez , Manfredi Rizzo- An Update on the Current and Emerging Use of Thiazolidinediones for Type 2 Diabetes, Medicina (Kaunas), 2022 Oct 17;58(10):1475. doi: 10.3390/medicina58101475
9. Firneisz, G. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 Diabetes mellitus: The liver disease of our age? World J. Gastroenterol. 2014, 20, 9072–9089.
10. Cusi, K.; Orsak, B.; Bril, F.; Lomonaco, R.; Hecht, J.; Ortiz-Lopez, C.; Tio, F.; Hardies, J.; Darland, C.; Musi, N.; et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 Diabetes mellitus: A randomized trial. Ann. Intern. Med. 2016, 165, 305–315.
11. Rizzo, M.; Christ, E.R.; Rini, G.B.; Spinas, G.A.; Berneis, K. The differential effects of thiazolidindiones on atherogenic dyslipidemia in type 2 diabetes: What is the clinical significance? Expert. Opin. Pharmacother. 2008, 9, 2295–2303.
12. Berneis, K.; Rizzo, M.; Stettler, C.; Chappuis, B.; Braun, M.; Diem, P.; Christ, E.R. Comparative effects of rosiglitazone and pioglitazone on fasting and postprandial low-density

lipoprotein size and subclasses in patients with Type 2 diabetes. Expert. Opin. Pharmacother. 2008, 9, 343–349.
13. Rizzo, M.; Vekic, J.; Koulouris, S.; Zeljkovic, A.; Jelic-Ivanovic, Z.; Spasojevic-Kalimanovska, V.; Rini, G.B.; Sakellariou, D.; Pastromas, S.; Mikhailidis, D.P.; et al. Effects of rosiglitazone on fasting and postprandial low- and high-density lipoproteins size and subclasses in type 2 diabetes. Angiology 2010, 61, 584–590.
14. Cosentino, F.; Grant, P.J.; Aboyans, V.; Bailey, C.J.; Ceriello, A.; Delgado, V.; Federici, M.; Filippatos, G.; Grobbee, D.E.; Hansen, T.B.; et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur. Heart J. 2020, 41, 255–323.
15. Janez, A.; Muzurovic, E.; Stoian, A.P.; Haluzik, M.; Guja, C.; Czupryniak, L.; Duvnjak, L.; Lalic, N.; Tankova, T.; Bogdanski, P.; et al. Translating results from the cardiovascular outcomes trials with glucagon-like peptide-1 receptor agonists into clinical practice: Recommendations from a Eastern and Southern Europe diabetes expert group. Int. J. Cardiol. 2022, 365, 8–18.
16. De Fronzo, R.A. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 Diabetes mellitus. Diabetes 2009, 58, 773–795.
17. Nicholas, S.B.; Kawano, Y.; Wakino, S.; Collins, A.R.; Hsueh, W.A. Expression and function of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in mesangial cells. Hypertension 2001, 37, 722–727.
18. Araujo-Vilar, D.; Santini, F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: A step-by-step approach. J. Endocrinol. Investig. 2019, 42, 61–73.
19. Luedtke, A.; Boschmann, M.; Colpe, C.; Engeli, S.; Adams, F.; Birkenfeld, A.L.; Haufe, S.; Rahn, G.; Luft, F.C.; Schmidt, H.H.-J.; et al. Thiazolidinedione response in familial lipodystrophy patients with LMNA mutations: A case series. Horm. Metab. Res. 2012, 44, 306–311.
20. Xu, D.; Murakoshi, N.; Igarashi, M.; Hirayama, A.; Ito, Y.; Seo, Y.; Tada, H.; Aonuma, K. PPAR-gamma activator pioglitazone prevents age-related atrial fibrillation susceptibility by improving antioxidant capacity and reducing apoptosis in a rat model. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2012, 23, 209–217.
21. Brakedal, B.; Flønes, I.; Reiter, S.F.; Torkildsen, Ø.; Dölle, C.; Assmus, J.; Haugarvoll, K.; Tzoulis, C. Glitazone use associated with reduced risk of Parkinson's disease. Mov. Disord. 2017, 32, 1594–1599.
22. Mrowka, P.; Glodkowska-Mrowka, E. PPAR Agonists in Combination Cancer Therapies. Curr. Cancer Drug Targets 2020, 20, 197–215.
23. Prost, S.; Relouzat, F.; Spentchian, M.; Ouzegdouh, Y.; Saliba, J.; Massonnet, G.; Beressi, J.-P.; Verhoeyen, E.; Raggueneau, V.; Maneglier, B.; et al. Erosion of the chronic myeloid leukaemia stem cell pool by PPAR agonists. Nature 2015, 525, 380–383.
24. Prost, S.; Relouzat, F.; Spentchian, M.; Ouzegdouh, Y.; Saliba, J.; Massonnet, G.; Beressi, J.-P.; Verhoeyen, E.; Raggueneau, V.; Maneglier, B.; et al. Erosion of the chronic myeloid leukaemia stem cell pool by PPAR agonists. Nature 2015, 525, 380–383.
25. Negrotto, L.; Farez, M.F.; Correale, J. Immunologic effects of metformin and pioglitazone treatment on metabolic syndrome and multiple sclerosis. JAMA Neurol. 2016, 73, 520–528.
26. DeRosa, G.; D'Angelo, A.; Salvadeo, S.A.; Ferrari, I.; Fogari, E.; Gravina, A.; Mereu, R.; Palumbo, I.; Maffioli, P.; Randazzo, S.; et al. Modulation of adipokines and vascular remodelling markers during OGTT with acarbose or pioglitazone treatment. Biomed. Pharmacother. 2009, 63, 723–733.

Capitolul 18.7. Acarboza

Cristina Cojocaru

18.7.1. Introducere

Tratamentul medicamentos al DZ este relativ complex, după cum am putut vedea în capitolele anterioare, însă un tratament antidiabetic, relativ recent utilizat, este reprezentat de inhibitorii de α-glucozidază, ce acționează la nivelul enzimelor de tip „*Perie in Margine – Brush border*" din intestinul subțire – intestinum tenue cu rol în descompunerea întârziată a amidonului și a di-zaharidelor cu eliberare de glucoză și, în final, cu întârzierea absorbției acesteia.

Compușii de inhibarea enzimei α-glucozidază, studiați și cu rezultate notabile în studiile clinice, sunt: acarboza, vogliboza și miglitolul. Statisticele comerciale au arătat că cel mai utilizat și apreciat inhibitor la nivel mondial este acarboza, urmat de miglitolul și apoi de vogliboza.

18.7.2. Structura chimică

Acarboza este cel mai utilizat inhibitor al enzimei α-glucozidaza în tratamentul DZ, iar, din punct de vedere chimic, este o oligozaharidă, fiind descrisă drept o pseudo-tetrazaharidă, obținută din fermentația bacteriei Actinoplanes utahensis din clasa bacteriană Micromonosporaceae.

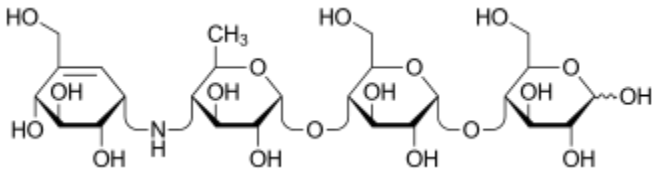


Figura 18.7.1.1 – Structura chimică Acarboza

Studiile clinice ale anilor `70 au fost confirmate ca fiind promițătoare în tratamentul DZ și s-au finalizat cu introducerea ca tratament curent în anii `90, sub denumirea de comercială de Glucobay al celor de la Bayer AG (piața din Romania); în prezent sunt 26 de companii la nivel mondial care produc acest inhibitor.

18.7.3. Farmacocinetica și farmacodinamia

Studiile clinice au arătat că acarboza administrată oral este absorbită într-o mică măsură de tubul digestiv, adică mai puțin de 1-2% din doza ingerată va ajunge în sistemul circulator, diferența va fi eliminată nemodificată, prin scaun în aproximativ 96 ore (cca. 50% din doza ingerată) de la administrare, restul după o metabolizare prealabilă în colon, sub acțiunea bacteriilor prezente; de altfel, trebuie menționat că metaboliții rezultați sunt practic inactivi, excepție făcând compusul chimic, 4-metil-pirogalol.

În circa 1h (oră) de la administrarea orală a acarbozei se ajunge la o concentrație plasmatică maximă, iar după 2h (ore) de la administrare se ajunge, practic, la o înjumătățire a concentrației.

Totodată, s-a constatat că o administrare a acarbozei la pacienții prezentând o insuficiență renală severă, in care Clcr este de sub 25 ml/min/1,73m^2, sau o creatinină serică de peste 2 mg/dL, este total contraindicată, avându-se în vedere că valorile concentrației plasmatice pot fi chiar și de cinci ori mai ridicate decât în cazul unui subiect cu funcție renală nealterată. Din punct de vedere al funcției hepatice, s-a constatat că administrarea acarbozei nu afectează și nici nu este metabolizată hepatic, în consecință nu au fost necesare potențiale corecții ale dozelor administrate pacienților.
Este important de subliniat că studiile clinice au demonstrat că în cazul subiecților fără probleme medicale, administrarea de inhibitori ai α-glucozidazei împreună cu alte hipoglicemiante cum ar fi

metformin, sulfoniluree nu au alterat absorbția la nivel plasmatic a acestora, însă în cazul digoxinului (glicozid cardiac) biodisponibilitatea, cât și concentrația serică au fost diminuate semnificativ, majorarea dozei cu până la 16% devenind o necesitate.

18.7.4. Mecanismul de acțiune

Așa cum a fost menționat și în introducere, inhibitorii de α-glucozidază cât și acarboza acționează la nivelul enzimelor de tip „Perie in Margine - Brush border" din intestinul subțire, cu rol de procesare hidrolitică a glucidelor complexe, de tipul polizaharidelor - oligozaharidelor în molecule simple de monozaharide. Intervenția amilazei pancreatice se petrece în porțiunea distală a duodenului și jejunul proximal și are drept rezultat transformarea în monozaharide a glucidelor complexe.

Sub acțiunea enzimelor dizaharidice, de tipul α-glicozidazelor reprezentată de glucoamilază, sucrază, maltază, dextrinază, izomaltază și β-glucozidazelor reprezentată de lactază, are loc scindarea oligozaharidelor în monozaharide în microvilii enterocitelor din „Perie in Margine - Brush border". Procesul de scindare a dizaharidelor continuă către monozaharide, glucoză, fructoză și galactoză unde, la contactul cu microvillii, monozaharidele vor fi absorbite rapid de fluxul sanguin portal. În procesul de scindare, inhibitorii α-glucozidazei blochează conectarea dizaharidelor la enzimele mai sus menționate, parte din dizaharide nefiind hidrolizate la mono-zaharide. În tot acest proces de hidroliză, amilaza pancreatică este inhibată de acarboză, mai puțin influențată este izomaltaza și deloc influențată este lactaza, din acest motiv lactoza nu va fi afectată în procesul de digestie și absorbție. Glucoamilaza, dextrinaza, sucraza și maltaza sunt inhibate de acarboză, în cazul sucrazei inhibarea este mai puternică decât în cazul zaharozei cu un factor de 104-105x, însă procesul de inhibare este reversibil, anulându-se în maxim 4-6h (ore). Miglitolul este mai selectiv în procesul de inhibare, amilaza pancreatică nu interacționează, însă poate interveni în absorbția glucozei prin intermediul transportorului de glucoza. Vogliboza are o acțiune scăzută la inhibarea amilazei pancreatice și a sucrazei. Tratamentul DZ cu inhibitorii α-glucozidazei va conduce la o amânare a digestiei si a unei absorbții lente a glucidelor în intestinul subțire, efectul advers al acestor procese fiind majorarea volumelor de carbohidrați fermentabili din intestinul gros ce vor conduce sub, acțiunea bacteriilor, la CO_2, H_2, acizi grași cu molecule mici, transpuse clinic în diaree, meteorism și, în special, flatulență. Administrarea inițială a inhibitorilor, în tratamentul DZ, este recomandat să se realizeze în timp, cu doze mici în vederea unui dozaj corespunzător și pentru evitarea efectelor adverse.

18.7.5. Eficiența terapeutică

Având în vedere cinetica și mecanismul de acțiune, prin reducerea hidrolizei polizaharidelor la monozaharide, acarboza, determină o reducere a glicemiei postprandiale fără risc hipoglicemic, iar pe termen lung cu o diminuare notabila, între 0,5 - 1,4% a HbA1c.

Studiile clinice au demonstrat viabilitatea acțiunii acarbozei în tratamentul DZ, unde s-a constatat o diminuare a curbelor glicemice cu valori medii de până la 54 mg/dl, iar, pentru glicemia a jeun, cu o valoare medie de până la 24 mg/dl. De asemenea, eficiența celorlalți α-inhibitori este comparabilă în cazul miglitolului, însă în cazul voglibozei, eficiența, și implicit valoarea HbA1c, a fost scăzută, cu valori de pana la 0,7%. Printre alte efecte benefice, se pot sublinia cele referitoare la o sensibilă reducere a valorilor HDLc/LDLc, a insulinei postprandiale și a cantității de GIP (glucoso-dependent insulinotropic polypeptide), chiar a greutății subiecților, dar și o variație pozitivă a concentrației GLP-1 (glucagon like peptide-1).

18.7.6. Tratamentul DZ cu inhibitori tip α-glicozidază

Acarboza, poate fi utilizată ca monoterapie sau combinată alături de tratamentele tradiționale cu insulină, sulfoniluree, metformin sau meglitinide. Recomandările la nivel european în privința medicației DZ cu inhibitori α-glicozidaza sunt multiple, variind de la tratamentul simplu cu inhibitori, ajungându-se la combinații cu alte medicații anti-hiperglicemiante. La nivel mondial, specialiștii americani recomandă utilizarea numai de inhibitori α-glicozidază în cazurile în care valoarea HbA1c este sub 7%, cei canadieni recomandă inhibitorii alături și de alte antidiabetice, în sensul diminuării curbelor glicemice exagerate postprandiale.

În țara noastră, acarboza a fost reprezentată de compania Bayer - Glucobay, comprimate cu cantități de 50 sau 100 mg. Schema de tratament uzuală pentru cazurile noi este 3 x 25 mg/zi, înainte de mesele principale, ajustarea dozelor se va realiza în timp, cca. 4 - 8 săptămâni de la inițierea tratamentului și în funcție de valoarea HbA1c, a glicemiilor postprandiale, dar și de toleranța pacientului, au existat și situații în care doza prescrisă a fost doar 1 x 25 mg/zi. Dozele uzuale în majoritatea cazurilor de DZ tip 2 sunt de 3 x 50 mg/zi, însă pot ajunge și la 3 x 100 mg/zi, când nu există simptomatologie adversă. În situațiile când există reacții adverse concludente de natură gastrointestinală, este recomandată reducerea dozei pe o perioadă de până la 4 săptămâni, urmată de reinstituirea treptată a dozajului inițial. Există riscul apariției citolizei hepatice, în cazul dozelor maximale pentru pacienții a căror greutate este de sub 60 kg.

În tratamentul cu acarboză, se recomandă administrarea odată cu începerea mesei, cantitățile de hidrați de carbon zilnice vor fi divizate egal, corespunzător celor 3 mese principale. Automonitorizarea glicemiei postprandiale este, de asemenea, recomandată în vederea ajustării/titrării dozelor și pentru un management glicemic eficient, confirmat la un interval de 2 - 3 luni prin verificarea valorii HbA1c.

Așa cum a fost prezentat și în capitolul Managementul DZ, titrarea medicației, în cazul nostru, acarboza, se va realiza în pași lenți existând o cooperare permanentă între medic și pacient cu monitorizarea constantă a glicemiei postprandiale, glicemiei bazale, HbA1c și a transaminazelor TGP/TGO.

Studiile au evidențiat utilitatea tratamentului cu acarboză, prin scăderea insulinemiei, în sindromul de ovar polichistic, în lipsa unui feedback la tratamentul uzual cu clomifen, pentru situațiile de infertilitate. Medicația cu acarboză s-a dovedit a fi utilă, prin efectul scăderii concentrației de androgeni, în diagnostice precum acnee, tulburări de ciclu menstrual sau a hirutismului.

18.7.7. Efecte adverse și contraindicații

1. Restricții de administrare

Hipoglicemia - este prezentă frecvent în cazul terapiei combinate, acarboză asociată cu insulină/insulină secretagoge, iar tratarea acesteia se va face doar cu glucoză, pentru celelalte monozaharide sau polizaharide fiind hidrolizate cu dificultate.

Efecte gastrointestinale - așa cum am arătat, în capitolul „18.7.4 Mecanismul de acțiune” amilaza pancreatică este inhibată de acarboză (inhibitori ai α-glucozidazei), rezultatul direct este flatulența, disconfortul abdominal și diareea, aspecte ce au determinat întreruperea terapiei pentru aproape 45% din subiecții testelor clinice.

Efecte hepatice - adesea se constată majorări ale valorilor transaminazelor TGP/TGO la persoanele subponderale. Frecvența altor efecte hepatice cum ar fi colestază, citoliză sau icter este scăzută, însă este recomandată monitorizarea valorilor transaminazelor TGP/TGO trimestrial, iar în cazul majorării valorilor normale, este recomandată sistarea medicației. Tratamentul cu acarboză nu este recomandat pacienților aflați în cetoacidoză diabetică.

Au mai fost constatate efecte secundare, cu o frecvență extrem de rară, cum ar fi eritem, erupții cutanate - urticarie, exantem, reducerea concentrației vitaminei B_6 și Ca.

2. Efecte secundare - contraindicații

Inhibitorii de α-glucozidază și acarboza au demonstrat ca principal efect micșorarea glicemiei postprandiale și un management glicemic îmbunătățit în varianta medicației simple sau combinate cu alte antidiabetice, însă efectele secundare anterior prezentate conduc la un management al dozelor gradual si dificil.

Există date limitate cu privire la siguranța utilizării în timpul sarcini. Tratamentul cu acarboză este total contraindicat persoanelor cu afecțiuni digestive cronice sau acute.

Bibliografie:

1. ScienceDirect - Prevention of type 2 Diabetes Mellitus: Potential of pharmacological agents Alpha-Glucosidase. Available online 15 June 2016, from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521690X16300227
2. SienceDirect - Digestion and Absorption of the Macronutrients. Available online 29 February 2012 from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780123821638000815
3. ScienceDirect - Glucose homeostasis and the gastrointestinal tract. Available online 25 October 2019, from:
4. https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/brush-border#:~:text=It%20is%20a%20membrane-bound,monosaccharides%20in%20the%20intestinal%20lumen.
5. National Library of Medicine - Alpha Glucosidase Inhibitors. Available online 28 February 2024, from:
6. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557848/#:~:text=Alpha-glucosidase%20inhibitors%20(AGIs),members%20of%20this%20drug%20class.
7. National Library of Medicine – Acarbose. Available online 25 October 2006, from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9811704
8. SienceDirect - Actinoplanes utahensis ZJB-08196 fed-batch fermentation at elevated osmolality for enhancing acarbose production. Available online 8 October 2011, from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S096085241101409X
9. Drugbank – Acarbose. Available online, from: https://go.drugbank.com/drugs/DB00284
10. L. Duma, Inhibitorii alfa glucozidazei în: N. Hancu, G. Roman, I.A. Veresiu Farmacoterapia diabetului zaharat, Cluj Napoca, Editura Equinox, 2008, p.157-168.
11. M. Rosu, Inhibitorii de alfa glucozidaza în: V. Serban Tratat roman de boli metabolice, Timișoara, Editura Brumar, 2010, p.349-352.
12. I, Mincu, Alimentația omului bolnav – Dietoterapie, București, Editura Medicală, 1980.

Capitolul 18.8. Terapii emergente în Diabetul Zaharat

Silvia Luca

Asocierea diabetului zaharat tip 2 (DZ2) și a obezității agravează evoluția bolii și crește riscul de complicații, în special cardiovasculare, cu un impact semnificativ asupra prognosticului acestor pacienți. În trecut, abordarea pacientului cu DZ2 viza exclusiv un bun control glicemic, însă prevalența crescută a complicațiilor macrovasculare a condus ulterior la o abordare mai comprehensivă a factorilor de risc asociați, terapiile utilizate în prezent, precum inhibitorii co-transportorului sodiu-2-glucoză și agoniștii receptorului GLP-1, exercită simultan efecte hipoglicemiante și metabolice, cu reducerea consecutivă a riscului cardiorenal. Direcțiile de viitor includ îmbunătățirea farmacocineticii moleculelor peptidice cu administrare orală, dar și dezvoltarea unor agenți terapeutici combinați cu potențialul de a ținti multiple căi patogene implicate în disfuncția metabolică.[1]

18.8.1. Dezvoltarea direcțiilor terapeutice abordate în prezent

18.8.1.1. Semaglutida – noi formulări

Semaglutida, un agonist peptidic al receptorului GLP-1 cu durată de acțiune lungă, este disponibilă sub formă injectabilă, cu administrare săptămânală, și orală, cu administrare zilnică, cu necesitatea titrării progresive a dozelor la fiecare 4 săptămâni, până la atingerea dozei de 1 mg sc/săptămână pentru tratamentul DZ2 (14 mg/zi pentru formularea orală), respectiv 2,4 mg sc/săptămână pentru tratamentul obezității.

Noi direcții vizează administrarea unor doze mai mari de semaglutidă (7,2 mg subcutanat) la pacienții cu obezitate și diabet zaharat, cu posibilitatea creșterii magnitudinii efectului asupra reducerii greutății corporale și obținerea unui control glicemic mai bun.[2] Administrarea semaglutidei orale în doză zilnică de 50 mg a demonstrat o scădere ponderală mai pronunțată și un control glicemic mai bun comparativ cu doza de 14 mg, la pacienții cu suprapondere sau obezitate și DZ2.[3]

Semaglutida orală reprezintă o alternativă sigură și eficientă pentru tratamentul DZ2, însă biodisponibilitatea redusă și efectele adverse gastrointestinale îngreunează administrarea acesteia, în special la doze mai mari. O nouă formulare orală de generație a doua a fost dezvoltată, cu o biodisponibilitate superioară și un profil de eficiență și siguranță comparabil, însă cu posibilitatea administrării în doze mai reduse (1,5 mg/ 4 mg/ 9 mg).[4]

18.8.1.2. Dulaglutida – noi formulări

Din clasa agoniștilor receptorului GLP-1 cu beneficii cardiovasculare demonstrate face parte și dulaglutida, o moleculă cu acțiune lungă și administrare subcutanată săptămânală, în doze de 0,75 și 1,5 mg. La pacienții cu suprapondere și DZ2 insuficient controlat, administrarea de dulaglutidă 3 mg și respectiv 4,5 mg a redus suplimentar greutatea corporală și valoarea HbA1c într-o manieră dependentă de doză, cu o incidență similară a efectelor adverse gastrointestinale.[5]

18.8.1.3. Insulină bazală cu administrare săptămânală

În ciuda progreselor în formularea terapiilor insulinice, frecvența crescută a administrării și ajustarea periodică a dozelor reprezintă în continuare un obstacol în menținerea aderenței la tratament și, implicit, a controlului glicemic optim. Dezvoltarea moleculelor cu administrare săptămânală, precum insulina Icodec și Efsitora Alfa, pot asigura concentrații plasmatice mai stabile, reduce frecvența hipoglicemiilor și îmbunătăți profilul glicemic. Insulina Icodec, un analog insulinic uman, a fost recent aprobată pentru tratamentul DZ2, în Uniunea Europeană, Elveția și Canada. Structura moleculară complexă permite legarea reversibilă de albumină și reducerea afinității pentru receptorul insulinic,

asigurând un timp de înjumătățire foarte lung, de aproximativ 7 zile.[6] Insulina Efsitora Alfa reduce valoarea HbA1c într-o manieră similară cu insulina Degludec, cu un profil de siguranță comparabil.[7]

18.8.2. Noi direcții în tratamentul diabetului zaharat

Dezvoltarea unor noi clase terapeutice ce vizează diferite căi patogene implicate în disfuncția metabolică reprezintă noi orizonturi în tratamentul obezității și al diabetului zaharat, dar și a comorbidităților asociate. Modularea hormonilor implicați în glucoreglare și metabolism, precum glucagonul, polipeptidul insulinotrop dependent de glucoză sau amilina, alături de creșterea randamentului energetic celular prin blocarea procesului de fosforilare oxidativă reprezintă țintele acestor molecule (tabel 18.8.1).

Tabel 18.8.1.: Terapii metabolice în dezvoltare

Agent terapeutic	**Clasa**	**Mod de administrare**	**Mecanism de acțiune**
Orforglipron	Agonist non-peptidic al receptorului GLP-1 small molecule	12, 24, 36, 45 mg (oral)	⊕ GLP-1: ↓ golirea gastrică ↑ secreția de insulină (efect incretinic) ↓ secreția postprandială de glucagon ↑ sațietatea
Survodutid	Agonist dual al receptorului GLP-1 și glucagon (GCGR)	0,3/ 0,9/ 1,8/ 2,7 mg/ săptămână (subcutanat)	⊕ Glucagon: ↑ Gluconeogeneza ↑ Glicogenoliza ↑ Oxidarea acizilor grași ↑ Lipoliză (efect indirect) ↑ Rata metabolismului bazal
Retatrutida	Agonist triplu GLP-1/GIP/GCGR	1, 4, 8, 12 mg (subcutanat)	Efecte cumulate ale ⊕ receptorilor GLP-1, GIP, glucagon
Cafraglutid	Agonist al receptorului GLP-1 și antagonist GIP	Doză inițială de 70 mg, ulterior 140 mg, 280 mg, 480 mg cu titrare la 4 săptămâni	⊗ GIP: ↓ secreția de glucagon (dependent de glucoză) ↓ secreția de insulină (dependent de glucoză) Posibile efecte metabolice directe
Cagrilintid/ Semaglutida	Analog dual al amilinei și calcitoninei + agonist al receptorului GLP-1	Cagrilintid 0,16/ 0,3/ 0,6/ 1,2/ 2,4/ 4,5 mg + semaglutidă 2,4 mg (subcutanat)	⊕ Amilina: ↓ golirea gastrică ↓ secreția postprandială de glucagon ↓ secreția de insulină ↑ sațietatea
Amycretin	Analog combinat al receptorului GLP-1 și al amilinei	1,25 mg, 5 mg, 20 mg (subcutanat), respectiv 50 mg (oral)	⊕ Amilina: ↓ golirea gastrică ↓ secreția postprandială de glucagon ↓ secreția de insulină ↑ sațietatea
Imeglimin	Modulator al fosforilării oxidative	1000 mg bid (oral)	↓ gluconeogeneza hepatică ↑ utilizarea glucozei în țesuturile periferice ↑ secreția de insulină

GLP-1 peptidă asemănătoare glucagonului 1; GIP polipeptid insulinotrop dependent de glucoză; GCGR receptorul pentru glucagon.

18.8.2.1. Agoniști ai receptorului GLP-1 non-peptidici

Preparatele orale din clasa agoniștilor receptorului GLP-1 reprezintă o alternativă sigură și eficientă pentru tratamentul DZ2 și al obezității. Acești analogi peptidici necesită asocierea unui potențator al absorbției gastrice (SNAC) pentru a crește biodisponibilitatea orală. Administrarea pe

stomacul gol cu o cantitate fixă de lichid și toleranța digestivă scăzută pot reduce aderența la tratament. Dezvoltarea noilor preparate orale non-peptidice small molecule, precum orforglipron, au demonstrat efecte favorabile asupra scăderii ponderale și reducerea valorii HbA1c într-o manieră similară cu agoniștii receptorului GLP-1 peptidici, însă biodisponibilitatea superioară, administrarea fără potențator al absorbției și absența fenomenului de imunogenitate observat la agoniștii peptidici sunt unele dintre elementele distinctive ale acestor noi molecule.[8] Dezvoltarea danuglipronului a fost întreruptă în urma unor observații privind apariția afectării hepatice induse medicamentos.[9]

18.8.2.2. Polypill

Medicația cardiometabolică reprezintă, la ora actuală, principalul pilon al tratamentului pacienților cu DZ2 care asociază comorbidități precum boală cardiovasculară aterosclerotică sau boală cronică de rinichi. Mecanismul de acțiune al celor două clase terapeutice este complementar, inhibitorii SGLT2 exercitând preponderent efecte hemodinamice, iar agoniștii receptorului GLP-1 efecte antiaterosclerotice și antiinflamatorii, astfel că asocierea acestor agenți aduce beneficii atât în reducerea riscului cardiorenal, cât și în optimizarea controlului glicemic și scăderea ponderală. AZD5004 este o moleculă orală non-peptidică din clasa agoniștilor receptorului GLP-1 în evaluare pentru tratamentul obezității și al DZ2, cu efecte similare agoniștilor peptidici.[10] La ora actuală sunt în dezvoltare noi posibile combinații ale AZD5004 cu inhibitori SGLT2 sau inhibitori PCSK9 orali.

18.8.2.3. Agoniști duali ai receptorilor GLP-1 și ai receptorului de glucagon

Glucagonul este un hormon peptidic de contrareglare secretat de celulele alfa pancreatice care exercită efecte la nivel hepatic și periferic, prin stimularea lipolizei și a glicogenolizei și generarea de precursori pentru gluconeogeneză. Rolul acestui hormon în reglarea metabolismului lipidic și energetic a fost recunoscut drept o potențială țintă terapeutică în tratamentul steatozei hepatice asociată disfuncției metabolice la pacienții cu DZ2 și obezitate. Mazdutidul, un analog sintetic al oxyntomodulinei și un co-agonist al receptorilor de GLP-1 și de glucagon cu administrare săptămânală, a demonstrat o reducere semnificativă a greutății corporale și a valorilor HbA1c în studiile clinice de fază 2 efectuate în populația chineză, cu un profil de siguranță favorabil.[11] Survodutidul a fost investigat la pacienții cu steatohepatită asociată disfuncției metabolice, unde a demonstrat o reducere a încărcării grăsoase hepatice și îmbunătățirea aspectului histologic, fără a agrava fibroza.[12]

18.8.2.4. Tripli agoniști GLP-1/GIP/GCGR

Agoniștii tripli incretinici și ai receptorului de glucagon reprezintă o nouă clasă de terapii metabolice pentru tratamentul obezității. Efectele cumulate asupra acestor tipuri de receptori au rol important în glucoreglare, creșterea cheltuielilor energetice ale organismului și modularea sațietății prin încetinirea golirii gastrice. Retatrutida este studiată pentru tratamentul obezității și al DZ2, iar datele clinice indică o reducere ponderală superioară comparativ cu monoagoniștii receptorului GLP-1, cu un profil de siguranță similar, majoritatea reacțiilor adverse observate fiind de natură gastrointestinală, cu posibilitatea reducerii intensității acestora prin inițierea în doze mai mici și titrare progresivă.[13]

18.8.2.5. Agoniști ai receptorului GLP-1 și antagoniști GIP

Maridebart cafraglutid, un agent terapeutic care acționează ca agonist al receptorului GLP-1 și antagonist al receptorului polipeptidului insulinotrop dependent de glucoză (GIP), este investigat ca potențial tratament al obezității, datele din studii clinice indicând o scădere ponderală de până la 20%, alături de îmbunătățirea parametrilor cardiometabolici la pacienții cu obezitate și diabet zaharat. Direcții viitoare de cercetare includ și boala cardiovasculară, boala cronică de rinichi și apneea obstructivă în somn.[14]

18.8.2.6. Analogi duali ai receptorului GLP-1 și ai amilinei

Amilina este un hormon pancreatic glucoreglator secretat de celulele beta pancreatice împreună cu insulina care încetinește golirea gastrică, suprimă secreția postprandială de glucagon și modulează saţietatea. Cagrilintid, un agonist dual al receptorilor amilinei și calcitoninei (DACRA) cu durată lungă de acțiune, administrat pacienților cu suprapondere sau obezitate în doză de până la 4,5 mg/săptămână, a determinat o scădere ponderală mai mare comparativ cu liraglutida 3 mg/zi.[15] Efectele complementare cu cele ale terapiei incretinice au condus la dezvoltarea unei molecule combinate, cagrilintid/semaglutidă, aceasta fiind superioară în reducerea masei corporale față de administrarea separată a celor două molecule, îmbunătățește parametrii controlului glicemic și scade valoarea HbA1c la pacienții cu DZ2.[16] Amycretin este un alt co-agonist incretinic și al amilinei, actualmente în dezvoltare ca medicament anti-obezitate, cu administrare subcutanată sau orală (formulată cu un potențator al absorbției- SNAC). O altă moleculă similară cagrilintidului, KBP-366, a demonstrat efecte protective asupra sistemului osos în modele animale de osteoartrită, sugerând un posibil rol terapeutic în această patologie.[17]

18.8.2.7. Modulatori ai fosforilării oxidative

Imeglimin este un modulator al fosforilării oxidative cu administrare orală recent aprobat pentru tratamentul DZ2. Această moleculă îmbunătățește randamentul energetic celular prin acțiunea asupra componentelor lanțului respirator (complexele I și III), creșterea oxidării acizilor grași liberi și reducerea producției de specii reactive ale oxigenului (ROS).

Acțiunea sa glucoreglatoare este mediată de creșterea utilizării glucozei la nivel muscular și reducerea gluconeogenezei hepatice, creșterea secreției de insulină într-o manieră dependentă de glucoză și protecția masei celulare beta pancreatice. Potențialele efecte favorabile ale acestei molecule asupra funcției endoteliale pot avea un rol cardio- și renoprotector.[18]

18.8.2.8. Insuline inteligente

Dezvoltarea unor preparate insulinice cu eliberare controlată de glucoză reprezintă un obiectiv important în managementul diabetului zaharat, cu posibilitatea de a reduce frecvența episoadelor de hipoglicemie și de a crește calitatea vieții acestor pacienți. Insulinele inteligente în dezvoltare au avantajul de a-și modifica activitatea în funcție de concentrația glucozei plasmatice. Sisteme de eliberare de tipul plasturilor transdermici sunt în dezvoltare. Acestea conțin vezicule sensibile la hipoxie încărcate cu insulină și glucozoxidază, iar difuziunea glucozei în polimer determină degradarea veziculelor și eliberarea insulinei.[19]

Bibliografie:

1. Melson E, Ashraf U, Papamargaritis D, Davies MJ. What is the pipeline for future medications for obesity? International Journal of Obesity 2024 49:3 [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 Jun 10];49(3):433–51. Available from: https://www.nature.com/articles/s41366-024-01473-y
2. Novo Nordisk A/S: Semaglutide 7.2 mg s.c. achieved 20.7% [Internet]. [cited 2025 Jun 10]. Available from: https://www.globenewswire.com/news-release/2025/01/17/3011376/0/en/Novo-Nordisk-A-S-Semaglutide-7-2-mg-s-c-achieved-20-7-weight-loss-in-the-STEP-UP-obesity-trial-and-18-7-regardless-of-treatment-adherence.html
3. Aroda VR, Aberle J, Bardtrum L, Christiansen E, Knop FK, Gabery S, et al. Efficacy and safety of once-daily oral semaglutide 25 mg and 50 mg compared with 14 mg in adults with type 2 diabetes (PIONEER PLUS): a multicentre, randomised, phase 3b trial. The Lancet [Internet]. 2023 Aug 26 [cited 2025 Jun 8];402(10403):693–704. Available from: https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673623011273

4. Søndergaard Nielsen M, Brøndsted L, Kankam M, Morelli G, Nguyen D, Vang Skjøth T, et al. A Bioequivalence Study of Two Formulations of Oral Semaglutide in Healthy Participants. 2025 [cited 2025 Jun 8];16:269–87. Available from: https://doi.org/10.1007/s13300-024-01674-8
5. Frias JP, Bonora E, Ruiz LN, Li YG, Yu Z, Milicevic Z, et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg Versus Dulaglutide 1.5 mg in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-11). Diabetes Care [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2025 Jun 8];44(3):765–73. Available from: https://dx.doi.org/10.2337/dc20-1473
6. Nishimura E, Pridal L, Glendorf T, Hansen BF, Hubálek F, Kjeldsen T, et al. Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec: a new basal insulin analog designed for once-weekly dosing. BMJ Open Diabetes Res Care [Internet]. 2021 Aug 19 [cited 2025 Jun 8];9(1):2301. Available from: https://drc.bmj.com/content/9/1/e002301
7. Wysham C, Bajaj HS, Del Prato S, Franco DR, Kiyosue A, Dahl D, et al. Insulin Efsitora versus Degludec in Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment. New England Journal of Medicine [Internet]. 2024 Dec 12 [cited 2025 Jun 8]; Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2403953
8. Zheng Z, Zong Y, Ma Y, Tian Y, Pang Y, Zhang C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. Signal Transduction and Targeted Therapy 2024 9:1 [Internet]. 2024 Sep 18 [cited 2025 Jun 10];9(1):1–29. Available from: https://www.nature.com/articles/s41392-024-01931-z
9. Pfizer Provides Update on Oral GLP-1 Receptor Agonist Danuglipron | Pfizer [Internet]. [cited 2025 Jun 10]. Available from: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-provides-update-oral-glp-1-receptor-agonist
10. Haggag AZ, Xu J, Laurie |, Sandra |, Davies G, Lundqvist S, et al. Non-clinical and first-in-human characterization of ECC5004/AZD5004, a novel once-daily, oral small-molecule GLP-1 receptor agonist. Diabetes Obes Metab [Internet]. 2025 Feb 1 [cited 2025 Jun 10];27(2):551–62. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.16047
11. Zhang B, Cheng Z, Chen J, Zhang X, Liu D, Jiang H, et al. Efficacy and safety of mazdutide in chinese patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Diabetes Care. 2024 Jan 1;47(1):160–8.
12. Sanyal AJ, Bedossa P, Fraessdorf M, Neff GW, Lawitz E, Bugianesi E, et al. A Phase 2 Randomized Trial of Survodutide in MASH and Fibrosis. New England Journal of Medicine [Internet]. 2024 Jul 25 [cited 2025 Jun 9];391(4):311–9. Available from: https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa2401755
13. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, et al. Triple–Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity — A Phase 2 Trial. New England Journal of Medicine [Internet]. 2023 Aug 10 [cited 2025 Jun 10];389(6):514–26. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2301972
14. AMGEN ANNOUNCES ROBUST WEIGHT LOSS WITH MARITIDE IN PEOPLE LIVING WITH OBESITY OR OVERWEIGHT AT 52 WEEKS IN A PHASE 2 STUDY| Amgen [Internet]. [cited 2025 Jun 9]. Available from: https://www.amgen.com/newsroom/press-releases/2024/11/amgen-announces-robust-weight-loss-with-maritide-in-people-living-with-obesity-or-overweight-at-52-weeks-in-a-phase-2-study
15. Lau DCW, Erichsen L, Francisco AM, Satylganova A, le Roux CW, McGowan B, et al. Once-weekly cagrilintide for weight management in people with overweight and obesity: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, dose-finding phase 2 trial. The Lancet [Internet]. 2021 Dec 11 [cited 2025 Jun 9];398(10317):2160–72. Available from: https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673621017517

16. Frias JP, Deenadayalan S, Erichsen L, Knop FK, Lingvay I, Macura S, et al. Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2·4 mg with once-weekly semaglutide 2·4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. The Lancet [Internet]. 2023 Aug 26 [cited 2025 Jun 9];402(10403):720–30. Available from: https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673623011637
17. Mohamed KE, Larsen AT, Melander S, Andersen F, Kerrn EB, Karsdal MA, et al. The dual amylin and calcitonin receptor agonist KBP-336 elicits a unique combination of weight loss, antinociception and bone protection – a novel disease-modifying osteoarthritis drug. Arthritis Res Ther [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Jun 9];26(1):1–11. Available from: https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-024-03361-2
18. Konkwo C, Perry RJ. Imeglimin: Current Development and Future Potential in Type 2 Diabetes. Drugs [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2025 Jun 9];81(2):185–90. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-020-01434-5
19. Liu JF, Ghavaminejad A, Lu B, Mirzaie S, Samarikhalaj M, Giacca A, et al. “Smart” Matrix Microneedle Patch Made of Self-Crosslinkable and Multifunctional Polymers for Delivering Insulin On-Demand. Advanced Science [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 Jun 10];10(30):2303665. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/advs.202303665

Capitolul 18.9. Strategii de farmacoterapie în DZ tip 1

Andreea Herăscu

Substituirea insulinei este indispensabilă pentru toți pacienții cu diabet zaharat tip 1 și implică injecții multiple de insulină sau administrarea acesteia prin infuzie subcutană continuă.[1] Pentru a obține un control glicemic fără hipoglicemii sau alte efecte adverse (cum ar fi lipodistrofiile și creșterea în greutate) este necesară individualizarea terapiei în completarea căreia vin sistemele de monitorizare glicemică continuă, precum și educația pacientului (calcularea carbohidraților și ajustarea dozelor de insulină în funcție de acestea, de valoarea glicemiei, de nivelul de activitate și tehnica corectă de injectare a insulinei).[2]

18.9.1. Evaluarea controlului glicemic

Aceasta trebuie efectuată prin intermediul HbA1c și/sau prin datele obținute din monitorizarea glicemică continuă (time in range - TIR, time above range - TAR, time below range – TBR, coeficient de variabilitate - CV). [3]

Recomandările sunt ca această evaluare să fie efectuată de cel puțin două ori pe an sau la 3 luni pentru pacienții care nu ating țintele glicemice sau cei cu modificări de tratament.

Conform ultimelor ghiduri, țintele glicemice sunt următoarele:

- HbA1c <7% fără hipoglicemii severe, cu mențiunea că se poate stabili un obiectiv mai ambițios în funcție de pacient si dacă acesta poate fi obținut fără hipoglicemii severe sau frecvente;
- TIR (70-180 mg/dL) >70%;
- TAR (>180mg/dL) <25% și TAR (>250 mg/dL) <5%;
- TBR (<70 mg/dL) <4% și TBR (<54 mg/dL) <1%;
- CV <36%.[4]

18.9.2. Inițierea terapiei cu insulină

- Este purtată o discuție cu pacientul despre "ce este diabetul", rolul insulinei și indispensabilitatea tratamentului cu insulină;
- Pacientul este educat cu privire la modul corect de administrare al insulinei, recunoașterea și tratarea hipoglicemiilor, monitorizarea valorilor glicemice, precum și problemele legate de conducerea autovehiculelor și aspectele juridice legate de aceasta;
- Pacientul este învățat să își măsoare glicemia a jeun și să ajusteze doza de insulină bazală în funcție de aceasta, precum și să își calculeze aportul de carbohidrați și să ajusteze dozele de insulină prandială în funcție de acesta;
- Ulterior, pacientul este informat despre utilizarea insulinei în vacanță sau călătorie, despre managementul diabetului în prezența patologiilor acute, îngrijirea picioarelor, dar și despre alte complicații cronice ale diabetului zaharat;
- Evaluarea regulată a controlului glicemic. [5]

18.9.3. Regimuri de insulinoterapie

18.9.3.1. Regimul bazal-bolus

Pentru a reproduce secreția fiziologică de insulină a pancreasului la pacienții cu diabet zaharat tip 1, metoda cea mai adecvată de administrare a acesteia este prin injecții multiple de insulină în regim bazal-bolus. Acest lucru însemnând administrarea de insulină bazală o dată sau de două ori pe zi, precum și administrarea de insulină prandială la fiecare masă. [5]

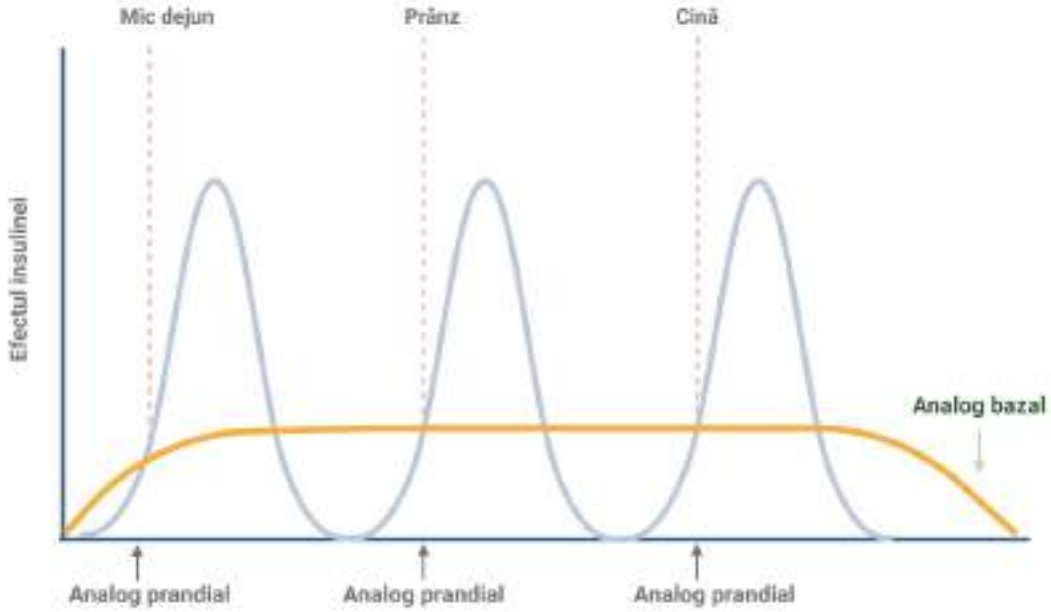


Figura 18.9.1. Regimul de insulinoterapie bazal-bolus

Pacienții trebuie educați cu privire la modul corect de administrare subcutană a insulinei. Locurile de injecție recomandate sunt următoarele: abdomen, în jurul ombilicului; regiunea postero-laterală a brațului, sub deltoid; regiunea laterală a coapselor; regiunea superioară a feselor. Aceste locuri vor fi mereu rotite. De asemenea, pacienții vor fi educați în legătură cu apariția lipodistofiilor și evitarea injectării insulinei la nivelul acestora. [6] Acul trebuie introdus perpendicular, pistonul apăsat treptat și complet și lăsat acolo timp de 10 secunde pentru a permite insulinei să intre în țesut. [5]

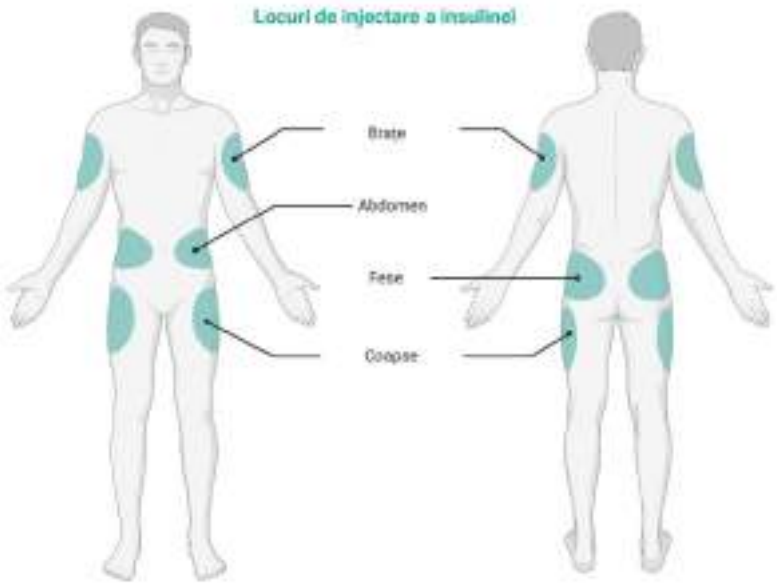


Figura 18.9.2. Locuri de injectare a insulinei

Ghidurile actuale recomandă inițierea insulinei bazale cu 10UI/zi sau 0,1-0,2 UI/kgc (nu mai mult de 0,5UI/kgc) cu titrarea dozei în funcție de glicemia jeun. În general, insulina bazală reprezintă aproximativ 30-50% din doza totală de insulină. [6]

În general, la pacienții cu diabet zaharat tip 1, insulina bazală reprezintă 30-50% din doza totală de insulină, restul fiind reprezentat de insulina prandială. [7] Această proporție este dependentă de o serie de factori precum vârsta, perioada de pubertate, aportul de carbohidrați sau sarcina.[8] Dozele inițiale pot fi mai crescute în cazul în care pacientul se prezintă cu cetoacidoză diabetică inaugurală sau mai scăzute (0,2-0,6UI/kgc) la copii și, de asemenea, în „perioada de honeymoon" când încă există o secreție endogenă de insulină. [9]

Titrarea dozei de insulină bazală se va face în funcție de ținta glicemiei a jeun (în general 80-130 mg/dL; o țintă mai puțin ambițioasă de 100-140 mg/dL poate fi stabilită pentru pacienții cu „hypoglycemia unawareness" sau la cei vârstnici. Insulina bazală va fi crescută cu 2UI la 3 zile pentru analogul bazal glargin și 5 zile pentru analogul bazal degludec dacă pacientul prezintă valori crescute peste valoarea țintă a glicemiei a jeun. La polul opus, dacă glicemia a jeun este sub valoarea țintă, doza de insulină va fi scăzută cu 2UI la 2 zile.[10]

18.9.3.2. Regim cu insulină preimxată

Insulinele premixate sunt disponibile, însă nu sunt recomandate în managementul intensiv al diabetului zaharat tip 1, unde sunt necesare ajustări frecvente ale dozelor de insulină în funcție de necesarul fiecărui pacient. [11]

Tratamentul cu insulină premixată se inițiază cu 10UI sau 0,1 – 0,2UI/kgc/zi înaintea mesei cea mai bogată în carbohidrați. Aceste doze se ajustează o dată sau de două ori pe săptămână în funcție de cea mai scăzută valoare a glicemiei. [12]

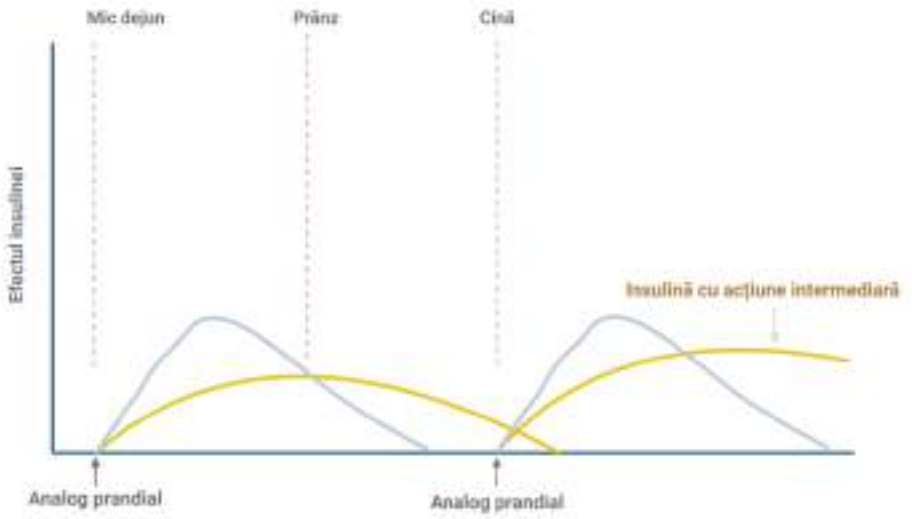


Figura 18.9.3. Regimul de insulinoterapie cu insuline premixate

Terapia cu insulină premixată ar trebui luată în considerare în următoarele cazuri:

- La pacienții care preferă un regim insulinic mai simplu, cu un număr mai scăzut de injecții pe zi, mai ales în cazul pacienților care au mese la ore fixe;
- La pacienții care întâmpină dificultăți în administrarea injecțiilor multiple (regimul bazal-bolus), pacienții cu vederea afectată sau deficit cognitiv;
- În funcție de preferințele pacientului, dacă acesta este dispus să își ajusteze mesele și tiparele de activitate fizică conform profilului de acțiune al insulinei premixate;
- La pacienții cu o predictibilitate crescută a orelor de masă și a aportului de carbohidrați.

Dezavantajele terapiei cu insulină premixată sunt:

- Insulinele premixate au un raport fix între insulina cu acțiune intermediară și cea prandială, ceea ce face ca ajustarea dozelor în funcție de aportul de carbohidrați și de nivelul de activitate să fie mai dificilă;
- Risc mai crescut de hipoglicemie dacă aportul de carbohidrați nu urmează un tipar sau dacă doza de insulină nu este ajustată conform;
- Nu este ideală pentru un control glicemic intensiv, astfel rezultând valori mai crescute ale HbA1c.

18.9.3.3. Infuzia subcutană continuă de insulină

Administrarea de insulină utilizând pompa de insulină reprezintă o alternativă la injecțiile multiple de insulină. Aceasta utilizează doar analogi rapizi sau ultra-rapizi de insulină. Pompa de insulină mimează secreția naturală de insulină a pancreasului, acest lucru însemnând că livrează în mod continuu insulină în cantități mici pe parcursul a 24 ore pentru a menține în corp un nivel bazal de insulină și, de asemenea, livrează bolusuri de insulină pentru a controla nivelul glicemiei după masă sau pentru corecția valorilor în afara limitelor terapeutice (bolus pentru alimente și bolus pentru corecție). [13]

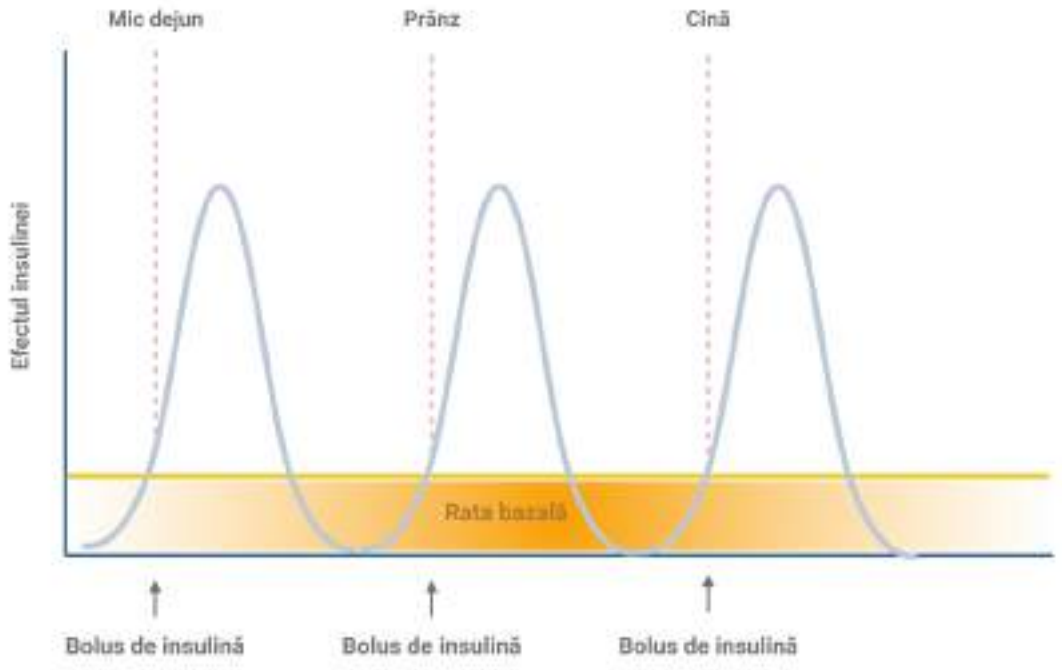


Figura 18.9.4. Regimul de insulinoterapie administrată cu ajutorul pompei de insulină

Pentru a calcula rata bazală de insulină pe oră, înainte montarea pompei, doza totală de insulină va fi redusă cu 25%, se va împărți la 2, (însemnând că ½ va fi reprezentată de rata bazală și ½ de bolusul total). Rata bazală astfel obținută se va împărți la 24 (ore într-o zi). O altă variantă este reprezentată de înmulțirea greutății corporale (kg) cu 0,5 și rezultatul se va împărți la 24. [14]

Pentru a calcula raportul insulină-carbohidrați – RIC (valoarea care indică doza de insulină prandială necesară pentru a metaboliza o cantitate dată de carbohidrați), se va utiliza regula celor 500 (500/DTI). [14]

Pentru a calcula factorul de sensibilitate – FS (cunoscut și ca factor de corecție- reprezintă valoarea care ne arată cu cât scade 1UI de insulină valoarea glicemiei), se va utiliza regula celor 1800 (1800/DTI). [15]

Aceste valori pot varia în funcție de diverși factori precum greutatea, insulinorezistența din anumite momente ale zilei, nivelul de activitate, zilele de boală, menstruația, anumite medicamente. [16,17]

Figura 18.9.5. Pompa de insulină

18.9.4 Monitorizarea glicemiei

Pacienților cu diabet zaharat tip 1 ar trebui să li se furnizeze un glucometru, iar acesta ar trebui să fie mereu la îndemâna lor, invariabil dacă utilizează sau nu un sistem de monitorizare glicemică continuă. Valoarea glicemiei trebuie verificată a jeun, înainte de masă, după masă, înainte de culcare sau în timpul nopții, în timpul exercițiului fizic dacă este suspectată o hipoglicemie, înainte de a conduce un vehicul sau dacă este suspectată o hiperglicemie. [18]

Sistemele de monitorizare glicemică continuă aduc multiple beneficii pacienților cu diabet zaharat tip 1, cele mai importante fiind reducerea episoadelor de hipoglicemie, reducerea HbA1c și reducerea spitalizărilor cauzate de coma cetoacidozică sau hipoglicemia severă. Pacienții au raportat îmbunătățiri în gestionarea diabetului și anume optimizarea administrării de insulină, evaluări ale glicemiei mai frecvente și creșterea calității vieții. Așadar, sistemele de monitorizare glicemică continuă ar trebui inițiate la toți pacienții cu diabet zaharat tip 1 cât mai devreme în evoluția bolii, ideal fiind încă de la debut. [18]

Bibliografie:

1. Janež A, Guja C, Mitrakou A, Lalic N, Tankova T, Czupryniak L, et al. Insulin Therapy in Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: a Narrative Review. Diabetes Therapy [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2025 Jun 8];11(2):387–409. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s13300-019-00743-7

2. 2018 Clinical Practice Guidelines Committees. Can J Diabetes [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2025 Jun 8];42:A6–16. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1499267117310262
3. Ghid de management al diabetului zaharat - Ediția 2021 - Societatea Romana de Diabet Nutritie si Boli Metabolice [Internet]. [cited 2025 Jun 8]. Available from: https://societate-diabet.ro/publicatii/ghid-de-management-al-diabetului-zaharat-editia-2021/
4. ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Balapattabi K, Beverly EA, Briggs Early K, et al. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(Supplement_1):S128–45.
5. Holt RIGCCS, FAGBJ. Textbook of diabetes / edited by Richard I.G. Holt, Clive S. Cockram, Allan Flyvbjerg, Barry J. Goldstein. 2017.
6. ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Bajaj M, Balapattabi K, Beverly EA, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(Supplement_1):S181–206.
7. Lal RA, Maahs DM. Optimizing Basal Insulin Dosing. J Pediatr [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 Jun 9];215:7. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6878131/
8. Committee ADAPP, ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 Jun 9];47(Supplement_1):S158–78. Available from: https://dx.doi.org/10.2337/dc24-S009
9. Lemieux L, Crawford S, Pacaud D. Starting subcutaneous insulin doses in a paediatric population with newly diagnosed type 1 diabetes. Paediatr Child Health [Internet]. 2010 [cited 2025 Jun 9];15(6):357–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21731418/
10. Kuritzky L, Reid TS, Wysham CH. Practical Guidance on Effective Basal Insulin Titration for Primary Care Providers. Clinical Diabetes [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2025 Jun 9];37(4):368–76. Available from: https://dx.doi.org/10.2337/cd18-0091
11. McGibbon A, Richardson C, Hernandez C, Dornan J. Pharmacotherapy in Type 1 Diabetes. Can J Diabetes [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2025 Jun 20];37(SUPPL.1):S56–60. Available from: https://www.canadianjournalofdiabetes.com/action/showFullText?pii=S149926711300021X
12. Kalra S, Czupryniak L, Kilov G, Lamptey R, Kumar A, Unnikrishnan AG, et al. Expert Opinion: Patient Selection for Premixed Insulin Formulations in Diabetes Care. Diabetes Therapy [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2025 Jun 20];9(6):2185. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6250631/
13. Insulin Pump: What It Is, How It Works & Types [Internet]. [cited 2025 Jun 9]. Available from: https://my.clevelandclinic.org/health/articles/insulin-pumps
14. Health Professional's Guide to INSULIN PUMP THERAPY.
15. Insulin Correction Dose Calculator [Internet]. [cited 2025 Jun 10]. Available from: https://www.perinatology.com/calculators/Insulin%20Correction%20Dose.htm
16. Nakamura T, Hirota Y, Hashimoto N, Matsuda T, Takabe M, Sakaguchi K, et al. Diurnal variation of carbohydrate insulin ratio in adult type 1 diabetic patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion. J Diabetes Investig [Internet]. 2013 Jan [cited 2025 Jun 10];5(1):48. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4025231/
17. Characteristics of Pump Candidates. [cited 2025 Jun 10]; Available from: www.tdctoolkit.org/algorithms_and_guidelines.asp
18. ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Balapattabi K, Beverly EA, Briggs Early K, et al. 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(Supplement_1):S146–66.

Capitolul 18.10. Strategii de farmacoterapie în DZ tip 2

Roxana Soare

Diabetul zaharat de tip 2 reprezintă o boală metabolică complexă cu un mecanism fiziopatologic multifactorial. În prezent s-au identificat peste 11 mecanisme etiopatogenice implicate în fiziopatologia bolii, ceea ce impune o abordare terapeutică integrată, diversificată și, nu în ultimul rând, adaptată profilului individual al fiecărui pacient. [1]

18.10.1. Algoritm de administrare a terapiei antidiabetice la pacienții cu DZ tip 2

Conform celor mai noi ghiduri ale *Asociației Americane de Diabet* (ADA) și ale *Asociației Europene pentru Studiul Diabetului* (EASD), algoritmul actual de administrare a terapiei antihiperglicemiante la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 se bazează pe o abordare individualizată ce nu se concentrează exclusiv pe obiectivul tradițional al controlului glicemic strict. Actualmente, deciziile terapeutice presupun o evaluare comprehensivă a profilului pacientului. În alegerea unei schemei terapeutice optime la pacientul cu diabet zaharat tip 2, se va lua în considerare riscul cardio-vascular, funcția renală și hepatică, prezența obezității, riscul de hipoglicemie, dar și preferințele și prioritățile pacientului. [2]

În practica actuală, algoritmul terapeutic la pacientul cu diabet zaharat de tip 2 se construiește plecând de la două întrebări esențiale: (1) există boală cardio-vasculară aterosclerotică, insuficiență cardiacă sau boală cronică de rinichi ori un risc foarte înalt pentru acestea? și (2) există obezitate sau creștere ponderală care limitează controlul glicemic și riscul cardiometabolic? Răspunsul la aceste întrebări ghidează alegerea inițială a terapiei (GLP-1 RA și/sau SGLT2i cu beneficii demonstrate), iar abia ulterior se optimizează strict controlul glicemic și se țin cont de hipoglicemii, cost și preferințele pacientului.

18.10.1.1. Treapta I

Optimizarea stilului de viață alături de terapia cu metformin rămâne prima recomandare ca opțiune terapeutică la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, în absența unor priorități cardiorenale sau de scădere ponderală.. Un cumul solid de dovezi clinice, farmacologice și economice plasează metforminul ca și ”standard de aur” în tratamentul inițial al bolii. Acesta prezintă o eficacitate dovedită prin scăderea HbA1c, risc scăzut de hipoglicemie, efecte neutre sau chiar benefice asupra greutății, beneficii cardio-vasculare și metabolice, tolerabilitate bună pe termen lung, cost scăzut și accesibilitate globală, fiind acoperit de majoritatea sistemelor publice de sănătate.[3-6]

Pentru evitarea efectelor adverse gastrointestinale, terapia cu metformin se începe treptat. Doza inițială este de 500mg/zi administrată odată cu mesele, care se crește săptămânal prin adăugarea a 500mg/zi până la doza de întreținere de 2000mg/zi. Inițierea tratamentului și titrarea dozelor se face ținâdu-se cont de rata de filtrare glomerulară, dar și de toleranța digestivă a pacientului. În urma unui studiu-pilot realizat cu metformin cu eliberare imediată (IR) s-a observat că titrarea dozelor cu 250mg/dl la 2 săptămâni ar putea crește toleranța digestivă cu 20% la pacienții anterior intoleranți.[7] De asemenea, în cazul în care există o predispoziție crescută în a dezvolta tulburări gastro-intestinale se poate recurge la metformin cu formulare prelungită (XR). Multiple studii randomizate, cât si meta-analize recente au evidențiat o reducere semnificativă a incidenței diareii, balonării și a disconfortului abdominal, menținând totuși o eficiență similară asupra controlului glicemic comparativ cu metformin cu eliberare imediată (IR). Schema terapeutică implică o titrare graduală până la o doză maximă de 2000mg/zi fie în priză unică, administrată odată cu masa de seară, fie în doze divizate ca și în cazul metforminului IR.[7-8] În ceea ce privește rata de filtrare glomerulară, doza maximă de metformin este de 1000mg/zi

dacă RFG=30-45ml/min/1,73m2, iar acesta nu se administrează în cazul unui RFG<30ml/min/1.73m2, indiferent de forma aleasă, fie IR, fie XR. [9-10]

Monoterapia cu metformin se poate menține atâta timp cât este obținută ținta individualizată a HbA1c, toleranța este bună, nu există semne de insulinopenie sau alte contraindicații. Ulterior inițierii terapiei cu metformin, HbA1c este indicat să fie monitorizată la un interval de 3 luni sau 6 luni (la pacienții care prezintă control glicemic stabil). [9] Conform studiilor de referință, monoterapia cu metformin își dovedește eficacitatea pentru o perioadă de aproximativ 3-4 ani, după care s-ar impune intensificarea tratamentului antihiperglicemiant . [11-12].

În cazul în care metforminul este contraindicat sau acesta este complet intolerat, tratamentul inițial poate fi reprezentat de oricare altă clasă de antidiabetice orale, preparate injectabile non-insulinice sau chiar insulină. Deși monoterapia (de regulă cu metformin) urmată de adăugarea secvențiată a altor clase terapeutice este strategia standard la debutul diabetului zaharat de tip 2, există dovezi recente conform cărora terapia antihiperglicemiantă combinată precoce ar putea avea efecte benefice suplimentare. Conform ghidului ADA 2025, consensului ADA/EASD 2022 și parțial NICE, aceasta este justificată în anumite situații bine definite: [9-10]

- Dacă HbA1c este ≥1,5-2% peste ținta propusă, este justificată inițierea dublei terapii antihiperglicemiante cu acțiune complementară;
- Dacă HbA1c ≥ 10%, glicemia a jeun > 300mg/dl și/sau este prezentă simptomatologia tipică de hiperglicemie acută severă (sindrom poliuro-polidipsic, scădere ponderală involuntară), se poate lua în considerare chiar și tripla terapie sau inițierea temporară a insulinoterapiei în paralel cu alte preparate non-insulinice;

18.10.1.2. Treapta a II-a

În situația în care măsurile generale de schimbare a stilului de viață și monoterapia cu metformin au condus la eșec terapeutic prin neatingerea țintelor individuale ale HbA1c, managementul diabetului zaharat tip 2 trebuie revizuit. Se recomandă intensificarea terapiei prin adăugarea treptată a altor clase terapeutice antihiperglicemiante. Ajustarea regimului antidiabetic trebuie realizat în mod corect și individual de către medicul curant, ținându-se cont de particularitățile fiecărui pacient. Cele mai importante aspecte care trebuie avute în vedere sunt: [13-14]

- Prezența bolii cardio-vasculare aterosclerotice dovedite (infarct miocardic, angină pectorală, boală coronariană documentată, accident vascular cerebral ischemic, boală arterială periferică);
- Prezența insuficienței cardiace;
- Prezența bolii cronice de rinichi;
- Prezența factorilor care încadrează pacienții într-o clasă de risc cardio-vascular înalt/foarte înalt cum ar fi sexul masculin, vârsta peste 55 ani la bărbați și peste 65 de ani la femei, pacienți cu afectare de organ țintă (de exemplu: hipertrofia ventriculară stângă, retinopatia, albuminuria), dislipidemie, statutul de fumător/nefumător, obezitatea abdominală, istoricul familial de boală cardiovasculară prematură;

Pacienți cu boală cardiovasculară ateroscleotică, insuficiență cardiacă, boală cronică de rinichi sau risc cardiovascular crescut

La acești pacienți, ghidurile actuale recomandă inițierea unui SGLT2i sau a unui GLP1-RA cu beneficii cardiovasculare și/sau renale demonstrate, independent de utilizarea metforminului, și chiar ca primă linie terapeutică, dacă situația clinică o impune.

După efectuarea studiului UKPDS[15] ce a confirmat siguranța cardiovasculară a metforminului și după studiile RECORD[16] și PROactive[17] cu tiazolidindione (rosiglitazona, respectiv pioglitazonă) care au demonstrat beneficiile asupra riscului cardiovascular compozit MACE, însă au crescut riscul de

insuficiența cardiacă, în anul 2008 a avut loc o schimbare de paradigmă. *Administrația pentru Alimente și Medicamente din Statele Unite ale Americii* (FDA) și *Agenția Europeană pentru Medicamente* (EMA) au impus ca noile antidiabetice orale sau preparate injectabile non-insulinice să demonstreze suplimentar siguranță cardio-vasculară. În urma acestei decizii s-au realizat multiple studii cu *outcome* cardiovascular (CVOTs) care s-au concentrat în principal pe diferiți reprezentanți ai claselor de inhibitori de dipeptil-peptidaza-4 (iDDP4), inhibitori ai cotransporterului sodiu-glucoză (iSGLT2) și agoniști ai receptorului de GLP-1 (aGLP-1). În timp ce iDDP-4 și-au demonstrat neutralitatea cardio-vasculară [18-22], aGLP-1, în special semaglutidul, liraglutidul și dulaglutidul, au cuantificat reduceri semnificative ale riscului cardio-vascular compozit MACE.[23-25] La rândul lor, iSGLT2 au oferit beneficii cardio-vasculare favorabile atât asupra MACE [26-27], cât mai ales asupra insuficienței cardiace, indiferent de valoarea fracției de ejecție, date susținute prin mutiple trialuri clinice. [26-29]

Secundar studiilor cu *outcome* cardiovascular, s-au observat beneficii asupra îmbunătățirii funcției renale la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și boală cronică de rinichi tratați cu iSGLT2. Canagliflozinul, dapagliflozinul și empagliflozinul s-au dovedit a fi eficienți în reducerea bolii cronice de rinichi atât la pacienți cu diabet zaharat tip 2 (toți agenții), cât și la pacienți fără diabet zaharat (dapagliflozin și empagliflozin). Studii de referință au arătat reduceri semnificative ale riscului de boală renală terminală și ale declinului funcției renale, independent de efectul lor antihiperglicemiant. [30-32] Agoniștii receptorului de GLP-1 par să fie, de asemenea, o clasă terapeutică cu beneficii asupra funcției renale la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. În prezent, semaglutida subcutantă 1mg, prin intermediul studiului FLOW, a cuantificat efectele reno-protectoare ale unui aGLP-1 care apar indiferent de istoricul de insuficiență cardiacă.[33] În ceea ce privește alți reprezentanți ai clasei, există dovezi derivate din studiile CVOT, cât și meta-analize recente care susțin efectul reno-protector al dulaglutidei și liraglutidei. [34-37]

Dacă predomină boala cardiovasculară aterosclerotică dovedită sau dacă există o probabilitate crescută ca aceasta să apară datorită prezenței markerilor de risc cardiovascular se preferă administrarea unui aGLP-1 sau, dacă rata de filtrare glomerulară permite, un iSGLT-2, cu o ușoară preferință asupra primei clase. [2]

În situația în care ținta HbA1c nu este obținută prin optimizarea stilului de viață și asocierea metforminului cu un aGLP-1 sau un iSGLT-2, se recurge la intensificarea schemei terapeutice, prin adăugarea celui de-al treia agent antihiperglicemiant, preferându-se clasele ce au demonstrat siguranță cardio-vasculară: [2]

- Un iSGLT-2, dacă prima opțiune a fost un aGLP-1 și vice versa, un aGLP-1, dacă prima opțiune a fost un iSGLT-2.[2] Asocierea acestor două clase poate oferi beneficii complementare, reunind efecte favorabile cardio-vasculare și protecție renală sinergică; [38]
- Un iDDP4 dacă nu a fost asociat anterior un aGLP-1.[2] Asocierea acestor clase nu este recomandată din motive farmacologice și clinice bine justificate. Atât aGLP-1, cât și iDDP-4 stimulează aceiași cale fiziologică (linia incretinică), dar prin mijloace diferite. Atunci când un aGLP-1 este deja administrat, iDDP4 nu adaugă valoare terapeutică, ci ar putea duce la o creștere inutilă a ratei efectelor adverse, precum și la o creștere semnificativă a costurilor, fără un beneficiu real asupra controlului glicemic; [39]
- Analog bazal de insulină degludec U100 sau glargin [2];
- Pioglitazona, în doze mici, în cazul în care pacientul nu prezintă asociată insuficiența cardiacă [2,]. Celălalt reprezentat al clasei, rosiglitazona, a fost retras de pe piața europeană în anul 2010, decizia fiind determinantă de riscurile sale cardio-vasculare nejustificate de beneficiile asupra controlului glicemic [40].

- Un sulfonilureic, în cazul în care preparatele menționate anterior nu pot fi administrate din cauza intoleranței sau a contraindicațiilor. Gliclazida și glimepirida sunt preparatele preferabile, cu o ușoară preferință asupra primului preparat care a prezentat cea mai mare siguranța cardio-vasculară în cadrul clasei din care face parte [41];

Dacă predomină insuficiența cardiacă sau boala cronică de rinichi se preferă adăugarea la schema terapeutică a unui iSGLT2 . În situația administrarea acestuia este limitată de afectarea renală severă sau dacă ținta individualizată a HbA1c nu este atinsă, terapia se intensifică adăugându-se [2]:

- Un aGLP-1 cu beneficii cardio-renale demonstrate (semaglutid, liraglutid, dulaglutid) [2,];
- Un iDDP4 dacă nu a fost asociat anterior un aGLP-1, cu excepția saxagliptinei care crește riscul de spitalizare prin insuficiența cardiacă (SAVOR-TIMI53) [2, 21];
- Angalog bazal de insulină degludec U100 sau glargin [2];
- Un sulfonilureic (gliclazid, glimepirid) [2, 41];

La pacienții cu insuficiență cardiacă administrarea de tiazolidindione este o contraindicație absolută [2].

Pacienții fără boală cardiovasculară ateroscleotică, insuficiență cardiacă, boală cronică de rinichi sau alți factori de risc cardiovascular

La această categorie de pacienți abordarea terapeutică trebuie să fie centrată, având ca și punct de plecare stabilirea unui obiectiv prioritar al tratamentului antihiperglicemiant [2, 42]. Acesta poate fi reprezentat de:

- Reducerea riscului de hipoglicemie;
- Prevenirea creșterii ponderale sau chiar obținerea unei scăderi ponderale active;
- Tratamentul steatozei hepatice de cauză metabolică (MASLD), afecțiune des asociată diabetului zaharat tip 2 si obezității;
- Optimizarea costurilor terapiei, mai ales în sistemele de sănătate sau la pacienți cu acces restricționat la opțiuni terapeutice moderne;

A. *Minimizarea riscului de hipoglicemie* este un obiectiv terapeutic crucial, în special la pacienții vârstnici sau fragili, cu comorbidități importante sau funcționalitate redusă. HbA1c rămâne instrumentul principal în evaluarea controlului glicemic întrucât prezintă o putere predictivă importantă în ceea ce privește dezvoltarea complicațiilor micro- și macroangiopate, însă, s-a observat o curbă în ”U” între HbA1c și mortalitatea de toate cauzele, inclusiv mortalitatea de cauza cardio-vasculară [43]. Este indicat ca valorile țintă ale HbA1c în cazul pacienților cu risc crescut de a dezvolta hipoglicemii severe să fie ceva mai laxe, de regulă >7%. Ghidul ADA 2025 recomandă ținte <8-8.5% la pacienții vârstnici sau fragili, cu prioritate pe siguranță, în pofida unui control glicemic strict [44]. A doua treaptă terapeutică, ulterior terapiei standard cu metformin, este recomandat să fie ghidată către clase terapeutice ce nu prezintă risc de hipoglicemie precum iDDP-4, iSGLT-2 sau aGLP-1. Doar în cazul în care nu este atinsă ținta HbA1c propusă se poate recurge, cu prudență, la sulfoniluree sau insulinoterapie [2]. Dintre sulfoniluree, gliclazida cu eliberare modificată (MR) a dovedit riscul cel mai scăzut în ceea ce privește rata hipoglicemiilor [45], pe când, dintre analogii bazali de insulină, se preferă alegerea unui compus de generație a doua, cu profil de acțiune ultra-plat, de regula degludec U100 sau glargin U300 [46-47].

A. *Minimizarea creșterii ponderale/inducerea scăderii ponderale.* Excesul ponderal și diabetul zaharat de tip 2 se potențează reciproc formând un cerc vicios metabolic. Managementul diabetului zaharat concentrat spre controlul greutății este esențial pentru întreruperea acestei relații bidirecționale [48]. Întrucât metforminul a prezentat neutralitate sau chiar ușoare beneficii asupra greutății administrarea sa rămâne de primă intenție [49], ulterior schema terapeutică ghidându-se către compuși cu dovezi certe asupra controlului ponderal. Agoniștii receptorului de GLP-1, cu precădere

semaglutidul și liraglutidul , precum și iSGLT2 duc la o scădere ponderală sustenabilă ceea ce le face o prioritate terapeutică la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și obezitate [50-53]. Tirzepatidul, primul agonist dual GIP/GLP-1 este un preparat nou și inovator, cu eficacitate superioară față de alte terapii injectabile. Prin comparație cu insulina glargin, dulaglutidul și semnaglutidul, acesta a dovedit o scădere importantă a HbA1c, o scădere ponderală impresionantă, în condiții de siguranță, cu efecte hipoglicemiante comparabile cu aGLP-1 injectabili.[54-56] Încă din anul 2022 s-a obținut aprobare pentru utilizarea lui ca și tratament adjuctiv la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și obezitate, însă administrarea sa precoce este limitată de costurile ridicate, în prezent neacoperite de sistemul de stat din România. [57] Având în vedere neutralitatea iDDP-4 asupra greutății, aceștia rămân o opțiune terapeutică în cazul în care, alături de un control glicemic optimal, nu se țintește scăderea ponderală per se, ci doar menținerea sa, sau în situațiile când se contraindică preparatele anterior menționate.[2,58] De asemenea, utilizarea lor în găsește locul în tripla terapie, alături de metformin și iSGLT-2 (asocierea cu aGLP-1 fiind contraindicată).[2] Sulfonilureicele, pioglitazona și insulina au fost asociate cu creștere ponderală importantă, așadar utilizarea lor este indicată, cu prudență, în instanța, în caz de contraindicații, intoleranță la toți ceilalți compuși recomandați sau în cazul în care tripla terapie eșuează, valorile HbA1c menținându-se peste limita propusă.[2,59]

B. *Ameliorarea steatozei hepatice metabolice.* Persoanele cu diabet zaharat tip 2 și obezitate adesea asociază steatoză hepatică de cauză metabolică (MASLD). Dacă în trecut, tratamentul era bazat doar pe măsuri igieno-dietetice de modificare a stilului de viață și terapie țintită asupra componentelor sindromului metabolic, din lipsa unor terapii specifice pentru această boală, în prezent, dovezi recente au sugerat că anumite antidiabetice precum pioglitazona, aGLP-1 și, în mai mică măsură, iSGLT2 ar putea avea efecte favorabile asupra MASLD. Pioglitazona prezintă efecte benefice de scădere a steatozei hepatice și a inflamației, însă nu s-a observat un efect clar în ceea ce privește fibroza hepatică. [60] Agonistii receptorului de GLP-1 precum semaglutida și liraglutida au dus la rezoluția histologică a MASH și, în plus, au scăzut progresia către fibroza hepatică. [61-62] În ceea ce privește dulaglutidul, s-a observat un posibil efect benefic la nivel hepatic bazat pe rezultate obținute prin rezonanța magnetică.[63] Așadar, după eșecul terapiei standard cu metformin, prima recomandare pentru dubla terapiei ar fi un reprezentat al clasei de aGLP-1, cu precădere liraglutid și semaglutid, sau un iSGLT2 (dapagliflozin, empagliflozin). În ceea ce privește tripla terapie, aceasta ar putea consta în asocierea dintre metformin, un iGLP-1 și iSGLT-2. Pioglitazona rămâne totuși o opțiune de rezervă din cauza efectului său advers de creștere în greutate și a efectelor cardio-vasculare controversate, însă de luat în considerare în cazul intoleranței sau contraindicațiilor la una dintre celelalte preparate recomandate. Insulinoterapia, se evită cât timp este posibil, însă ar putea deveni o recomandare de primă linie mai ales în contextul unei afectări hepatice severe care contraindică administrarea altor terapii orale sau injectabile-non insulinice. [64]

C. *Optimizarea costurilor terapiei antidiabetice* este un obiectiv deloc de neglijat mai ales în cazul pacienților sau a sistemelor de sănătate cu resurse limitate. Întrucât costul direct al medicamentelor prezintă unul dintre principalele motive de abandon al terapiei, dacă pacienții tratați cu metformin nu și-au atins țintele terapeutice individualizate, sulfonilureicele și tiazolidindionele ar putea fi opțiunile de preferat având în vedere prețul scăzut preparatelor. În cazul în care controlul glicemic nu este optim prin tripla terapie cu preparatele anterior menționate se poate lua în considerarea insulinoterapia bazala, iDPP4 sau iSGLT2, alegându-se preparatul care implică cel mai scăzut cost.[2]

Alte clase terapeutice precum inhibitorii de alfa-glucozidază și metglinidele sunt disponibile pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, însă având în vedere efectele lor adverse și efectul modest de scădere al glicemiei, nu-și mai găsesc locul în recomandările terapeutice actuale.

18.10.1.3. Tratamentul injectabil la pacienții cu DZ tip 2

Este recomandat ca alegerea inițială să fie reprezentată de un aGLP-1. [2,64] Avantajele acestuia sunt reprezentate de eficiența demonstrată asupra controlului glicemic comparabilă cu cea a insulinei bazale asociată o schemă de titrare semnificativ mai simplă ce nu impune monitorizarea frecventă a glicemiei capilare. În plus unele preparate (dulaglutidul, semaglutidul) se pot administra săptămânal, fapt ce ar putea crește confortul și aderența pacientului la tratament. Totodată, aGLP-1 asociază un risc scăzut de hipoglicemie, avantaj considerabil în fața insulinoterapiei.[65] Însă, dacă ținta HbA1c propusă nu este obținută post-inițierii terapiei cu un aGLP-1, conform protocoalelor actuale, se indică asocierea insulinoterapiei. O opțiune terapeutică eficientă este combinația fixă dintre o insulină bazală și un aGLP-1 precum iDegLira (Degludec U100 + Liraglutid) sau iGlarLixi (Glargin U100 + Lixinatid). Aceste combinații oferă avantajul unui regim terapeutic simplicat, cu administrare o singură dată pe zi, care oferă un control glicemic bun, contribuie la reducerea dozei totale de insulină, ajută la menținerea greutății și asociază un risc mai mic de apariție a hipoglicemiilor în comparație cu schemele intensive de insulinoterapie.[66-67]

Indicațiile majore ale insulinoterapie în schema terapeutică a unui pacient cu diabet zaharat de tip 2 sunt [64]:

- Eșecul terapiei cu antidiabetice orale în doză maximă tolerată, și/sau a agonistului de receptor de GLP-1. Indicația principală constă in inițierea insulinei bazale, după care, la nevoie, intensificarea treptată a tratamentului, prin adăugarea de bolusuri de insulină prandială;
- Contraindicații sau intoleranță la terapii injectabile non-insulinice (agonist al receptorului de GLP-1);
- HbA1c ≥ 10% la diagnostic sau în evoluție;
- Hiperglicemie bazală severă (glicemia a jeun > 300mg/dl);
- Prezența simptomelor de hiperglicemie (poliurie, polidipsie), scădere ponderală inexplicabilă care, în lipsa altor situații consumptive, ar putea reprezenta semn de insulinopenie severă;
- Prezența cetozei sau cetonurie;
- Situații particulare: suspiciunea de diabet LADA sau diabet secundar pancreatic (post-pancreatită, post-rezecții pancreatice);

18.10.1.4. Algoritm de inițiere al insulinoterapiei la pacientul cu DZ tip 2

Ulterior excluderii neadrenței la tratament sau la recomandările generale privind stilul de viață și optimizarea terapiilor deja existente, analogii bazali de insulină sunt opțiunile terapeutice preferate. Insulina glargin U100, U300 și insulina degludec U100, datorită profilului de acțiune și siguranță, sunt recomandate ca și strategie terapeutică inițială. Insulina NPH reprezintă o alternativă accesibilă care poate fi utilizată în contexte cu resurse limitate.[64] Doza inițială recomandată este de 0,1-0,2U/kgc/zi sau 10U/zi (doza standard la adult), cu ajustare treptată ulterioară. Titrarea dozelor se face în funcție de valorile glicemiei a jeun, cu creșterea secvențială a dozei cu 2-4U o dată la 3-7 zile până la obținerea țintei terapeutice optime (glicemie bazala < 130mg/dl) sau până la apariția semnelor și simptomelor de hipoglicemie. [2,64]

Când valorile HbA1c rămân peste ținta propusă se recomandă intensificarea schemei terapeutice, cu adăugarea analogilor prandiali de insulină. Schemele intensive de insulină acceptate în prezent sunt regimul “bazal-plus” sau regimul “bazal-bolus”.[2,64]

Insulinoterapia se începe cu regimul ”bazal-plus” care presupune administrarea unei doze de insulină rapidă la masa principală (masa după care apar cele mai mari creșteri glicemice). Dacă este necesar, se va extinde administrarea insulinei rapide, initial la 2, apoi la 3 mese, ajungându-se la regimul

bazal-bolus complet. Doza inițială este de 4U, 10% din doza totală insulină bazală sau 0,1U/kgc. Ajustarea se face în funcție de glicemia postprandială, a cărei țintă este, de regulă, < 180mg/dl, și/sau în funcție de glicemia de dinaintea următoarei mese. Ajustarea se face progresiv, o dată la 2-3 zile, cu accent pe minimizarea riscului de hipoglicemie.[2.64]

Tabel.10.10.1.1 Ajustarea insulinei prandiale

Glicemie postprandială	Ajustarea insulinei rapide
< 80mg/dl	Se scade doza cu 1-2U
80-130mg/dl	Se menține doza
130-180mg/dl	Se crește doza cu 1-2U
>180mg/dl	Se crește doza cu 2-4U

Analogii prandiali de insulină (lispro, glulizin, aspart) sunt recomandați de primă intenție, mai ales la pacienții cu risc crescut de hipoglicemie sau cu stil de viață imprevizibil. Cu atât mai mult, analogii prandiali ultra-rapizi (*fast*) de ultimă generație sunt o opțiune terapeutică excelentă datorită beneficilor suplimentare precum posibilitatea administrării lor imediat înaintea sau după începutul mesei. [2,64,68] Insulina umană regular, este opțiunea de rezervă deoarece necesită administrare în funcție de un orar riguros al meselor pentru a evita riscul de hiperglicemie precoce, hipoglicemie tardivă prin suprapuneri ale efectului hipoglicemiant. Își păstrează totuși indicațiile de administrare din considerente economice (are un cost redus) sau în situații selecționate precum administrarea în perfuzii intravenoase. [2,64,

Bibliografie:

1. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SF, Gavin JR 3rd, Aguilar RB. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β-cell–centric classification schema. Diabetes Care. 2016 Feb;39(2):179–186. doi:10.2337/dc15-1585;
2. Davies, M.J., Aroda, V.R., Collins, B.S. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 65, 1925–1966 (2022). https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2;
3. Rajgopal RK, Kochhar RS. Efficacy and Cardiovascular Safety of Metformin. Curr Drug Saf. 2021;16(2):165-177. doi: 10.2174/1574886315666210106142244. PMID: 33413067.;
4. Solini A, Tricò D. Clinical efficacy and cost-effectiveness of metformin in different patient populations: A narrative review of real-world evidence. Diabetes Obes Metab. 2024; 26(Suppl. 3): 20-30. doi:10.1111/dom.15729 ;
5. Xu, J., Rajaratnam, R. Cardiovascular safety of non-insulin pharmacotherapy for type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol 16, 18 (2017). https://doi.org/10.1186/s12933-017-0499-5;
6. Gonzalez-Lopez C, Wojeck BS. Role of metformin in the management of type 2 diabetes: recent advances. Pol Arch Intern Med. 2023; 133: 16511. doi:10.20452/pamw.16511;
7. Silverii GA. Optimizing metformin therapy in practice: Tailoring therapy in specific patient groups to improve tolerability, efficacy and outcomes. Diabetes Obes Metab. 2024 Aug;26 Suppl 3:42-54. doi: 10.1111/dom.15749. Epub 2024 Jul 10. PMID: 38987983;
8. Białkowska-Stadnik A, Hendel M, Irlik K, Kwiendacz H, Łoniewski I, Bucci T, Alam U, Lip GYH, Gumprecht J, Skonieczna-Żydecka K. Gastrointestinal adverse events of metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis with meta-regression of observational studies. BMC Endocr Disord. 2024 Sep 30;24(1):206. doi:10.1186/s12902-024-01727-w;

9. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Standards of Medical Care in Diabetes – 2025: Section 9: Pharmacologic approaches to glycemic treatment. Diabetes Care. 2025;48(Suppl 1):S181–S206. doi:10.2337/dc25-S009;
10. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2022 Nov 1;45(11):2753–2786. doi:10.2337/dci22-0034 3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management. Clinical guideline NG28. Dec 2022. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng28 [Accessed 2025]. doi:10.1002/pdi.2412;
11. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). JAMA. 1999 Jun 2;281(21):2005–12. DOI: 10.1001/jama.281.21.2005;
12. Del Prato S, Chilton R, Davies MJ, Gallwitz B, García-Pérez LE, Nicolucci A, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2020 Jan;43(1):147–153. DOI: 10.2337/dci19-0066);
13. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2023 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2023;44(1):242–248. doi:10.1093/eurheartj/ehad075;
14. American Diabetes Association. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025;48(Suppl 1):S56–S72. doi:10.2337/dc25-S004;
15. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):854–65;
16. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ; RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. Lancet. 2009 Jun 20;373(9681):2125–35. doi:10.1016/S0140-6736(09)60953-3;
17. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet. 2005 Nov 12;366(9493):1279–89;
18. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2015 May 23;385(9982):2067-76. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62225-X;
19. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321(1):69–79. doi:10.1001/jama.2018.18269;
20. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;322(12):1155–1166. doi:10.1001/jama.2019.13772;
21. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1317-26. doi: 10.1056/NEJMoa1307684. Epub 2013 Sep 2. PMID: 23992601;

22. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Jul 16;373(3):232-42. doi: 10.1056/NEJMoa1501352. Epub 2015 Jun 8. Erratum in: N Engl J Med. 2015 Aug 6;373(6):586. doi: 10.1056/NEJMx150029. PMID: 26052984;
23. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019 Jul 13;394(10193):121–130. doi:10.1016/S0140-6736(19)31149-3;
24. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827. Epub 2016 Jun 13. PMID: 27295427; PMCID: PMC4985288;
25. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27633186;
26. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017 Nov 23;377(21):2099. doi: 10.1056/NEJMc1712572. PMID: 29166232;
27. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720. Epub 2015 Sep 17. PMID: 26378978;
28. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, Charbonnel B, Frederich R, Gallo S, Cosentino F, Shih WJ, Gantz I, Terra SG, Cherney DZI, McGuire DK; VERTIS CV Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1425-1435. doi: 10.1056/NEJMoa2004967. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32966714;
29. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415602;
30. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. 2019;380(24):2295–306. doi:10.1056/NEJMoa1811744;
31. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436–46. doi:10.1056/NEJMoa2024816;
32. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson J, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2023;388(2):117–27. doi:10.1056/NEJMoa2204233;
33. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, Baeres FMM, Idorn T, Bosch-Traberg H, Lausvig NL, Pratley R; FLOW Trial Committees and Investigators. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2024 Jul 11;391(2):109-121. doi: 10.1056/NEJMoa2403347. Epub 2024 May 24. PMID: 38785209;

34. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(10):653–62. doi:10.1016/S2213-8587(21)00203-5
35. Lee MMY, Sattar N, Pop-Busui R, Deanfield J, Emerson SS, Inzucchi SE, et al. Cardiovascular and Kidney Outcomes and Mortality With Long-Acting Injectable and Oral GLP-1 RAs in T2D: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. Diabetes Care. 2025;48(5):846–59. doi:10.2337/dc25-0241
36. Chen JY, Hsu TW, Liu JH, Pan HC, Lai CF, Yang SY, Wu VC. Kidney and Cardiovascular Outcomes Among Patients With CKD Receiving GLP-1 RAs: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. Am J Kidney Dis. 2025;85(5):555–69.e1. doi:10.1053/j.ajkd.2024.11.013;
37. Lee R, et al. Cardiovascular and Kidney Outcomes and Mortality With Long-Acting GLP-1 RAs in T2D: Meta-Analysis of RCTs. Diabetes Care. 2025;48(5):846–*. doi:10.2337/dc25-0241;
38. Scheen AJ. Cardiovascular and renal effects of the combination therapy of a GLP-1 receptor agonist and an SGLT2 inhibitor in observational real-life studies. Diabetes Metab. 2025 Jan;51(1):101594. doi: 10.1016/j.diabet.2024.101594. Epub 2024 Nov 26. PMID: 39608670;
39. Nauck MA, et al. Incretin-based therapies: how do they work, and do they differ? Diabetologia. 2016;59(5):896–906. doi: 10.1007/s00125-016-3895-2;
40. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim [Internet]. London: EMA; 2010 Sep 23 [cited 2025 Jul 15].
41. ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Jun 12;358(24):2560-72. doi: 10.1056/NEJMoa0802987. Epub 2008 Jun 6. PMID: 18539916. 2. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;322(12):1155–1166. doi: 10.1001/jama.2019.13772).
42. Buse JB, Garber AJ. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care. 2024;47(Suppl 1):S145–S161. doi:10.2337/dc24-S010
43. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Lancet. 2010 Feb 6;375(9713):481–489. doi:10.1016/S0140-6736(09)61969-3; 2. Zoungas S, Patel A. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med. 2010;363(15):1410–8. doi:10.1056/NEJMoa1003795;
44. American Diabetes Association. 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025;48(Suppl 1):S196-S205. doi:10.2337/dc25-S013;
45. Schernthaner G, Grimaldi A. GUIDE study: glycemic control and hypoglycemia in type 2 diabetes patients treated with gliclazide MR or glimepiride. Diabetes Res Clin Pract. 2004;65(2):157–65. doi:10.1016/j.diabres.2003.12.003;
46. Harris SB, Yale JF, Dempsey E, et al. Real-world effectiveness and safety of insulin degludec versus insulin glargine 300 U/mL in patients with type 2 diabetes: the CONFIRM study. Diabetes Ther. 2020;11(1):121–136. doi:10.1007/s13300-019-00721-w.
47. Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal–bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal–Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet. 2012;379(9825):1498–507. doi:10.1016/S0140-6736(12)60239-8);

48. Xu C, Chen P, Zhang X, et al. Bidirectional relationship between obesity and hyperinsulinemia: evidence from longitudinal studies. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(4):e1537-45. doi:10.1210/clinem/dgaa936;
49. Haber R, Zarzour F, Ghezzawi M, et al. The impact of metformin on weight and metabolic parameters in patients with obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2024 May;26(5):1850-1867. doi: 10.1111/dom.15501. Epub 2024 Mar 11. PMID: 38468148;
50. Davies M, Faerch L, et al. Semaglutide 2.4 mg once weekly in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10278):971–84. doi:10.1016/S0140-6736(21)00213-0;
51. Davies MJ, Bergenstal R, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE Diabetes randomized clinical trial. JAMA. 2015;314(7):687–99. doi:10.1001/jama.2015.9676;
52. Blonde L, Stenlöf K, Fung A et al. Effects of canagliflozin on body weight and body composition in patients with type 2 diabetes over 104 weeks. Postgrad Med. 2016 May;128(4):371-80. doi: 10.1080/00325481.2016.1169894. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27002421.;
53. Hans-Ulrich H, Ludwig M, Elke S, et al. Woerle, on behalf of the EMPA-REG MET Trial Investigators; Empagliflozin as Add-On to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Diabetes Care 1 June 2014; 37 (6): 1650–1659. https://doi.org/10.2337/dc13-2105;
54. Nauck, M.A., D'Alessio, D.A. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regrading glycaemic control and body weight reduction. Cardiovasc Diabetol 21, 169 (2022). https://doi.org/10.1186/s12933-022-01604-7
55. Inagaki N, Takeuchi M, Oura T, Imaoka T, Seino Y. Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10(9):623–33. doi:10.1016/S2213-8587(22)00188-7;
56. Gallwitz B, Giorgino F, Jódar E, et al. Clinical perspectives on the use of the GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide for the treatment of type 2 diabetes and obesity. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1004044. doi:10.3389/fendo.2022.1004044;
57. Syed YY. Tirzepatide: First Approval. Drugs. 2022 Jul;82(11):1213-1220. doi: 10.1007/s40265-022-01746-8. PMID: 35830001;
58. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012 Mar 12;344:e1369. doi: 10.1136/bmj.e1369. PMID: 22411919;
59. Cheng V, Kashyap SR. Weight considerations in pharmacotherapy for type 2 diabetes. J Obes. 2011;2011:984245. doi: 10.1155/2011/984245. Epub 2010 Sep 19. PMID: 20885921; PMCID: PMC2946585;
60. Chan WK, Chuah KH, Rajaram RB, Lim LL, Ratnasingam J, Vethakkan SR. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. J Obes Metab Syndr. 2023 Sep 30;32(3):197-213. doi: 10.7570/jomes23052. Epub 2023 Sep 13. PMID: 37700494; PMCID: PMC10583766;
61. Cigrovski Berkovic M, Rezic T, Bilic-Curcic I, Mrzljak A. Semaglutide might be a key for breaking the vicious cycle of metabolically associated fatty liver disease spectrum? World J Clin Cases. 2022 Jul 16;10(20):6759-6768. doi: 10.12998/wjcc.v10.i20.6759. PMID: 36051145; PMCID: PMC9297405;

62. Armstrong MJ, Barton D, Gaunt P, Hull D, Guo K, Stocken D, Gough SC, Tomlinson JW, Brown RM, Hübscher SG, Newsome PN; LEAN trial team. Liraglutide efficacy and action in non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): study protocol for a phase II multicentre, double-blinded, randomised, controlled trial. BMJ Open. 2013 Nov 4;3(11):e003995. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003995. PMID: 24189085; PMCID: PMC3822302;
63. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, Choudhary NS, Singh MK, Wasir JS, Kaur P, Gill HK, Bano T, Farooqui KJ, Mithal A. Effect of dulaglutide on liver fat in patients with type 2 diabetes and NAFLD: randomised controlled trial (D-LIFT trial). Diabetologia. 2020 Nov;63(11):2434-2445. doi: 10.1007/s00125-020-05265-7. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32865597;
64. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025;48(Suppl 1):S181–S237;
65. .Singh S, Wright EE, DeFronzo RA et al. Impact of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on glycemic control and weight loss in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2017;19(12):1630–1641. doi:10.1111/dom.13094;
66. Gough S, Bode B, Woo V et al. Efficacy and safety of once-daily insulin degludec/liraglutide (IDegLira) versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes: the DUAL V randomized clinical trial. Diabetes Care. 2015;38(12):2240–2247. doi:10.2337/dc15-0882.
67. Rosenstock J, Diamant M, Aroda VR et al. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of lixisenatide and insulin glargine, vs insulin glargine in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: The LixiLan-L randomized trial. Diabetes Care. 2016;39(11):1972–1980. doi:10.2337/dc16-0917;
68. Eva Y. Wong, Lisa Kroon; Ultra-Rapid-Acting Insulins: How Fast Is Really Needed?. Clin Diabetes 1 October 2021; 39 (4): 415–423. https://doi.org/10.2337/cd20-0119

Secțiunea 19. Tehnologia în Managementul Diabetului

Capitolul 19.1. Glucometre și dispozitive de monitorizare continuă a glucozei

Andreea Moroșanu, Ana Cristina Ghimiciu, Theodora Elena Cavalioti

Glucometrele și sistemele de monitorizare continuă a glucozei (SMCG) (senzori de glucoză) sunt dispozitive medicale utilizate pentru automonitorizarea glicemică, în adaptarea și ajustarea tratamentului din diabetul zaharat (DZ) și în obținerea controlului glicemic optim. Numeroase studii randomizate și de viață reală au arătat beneficiile automonitorizării intermitente și continue pentru ameliorarea statusului glicemic la persoanele cu DZ tip 1, tip 2 (cu sau fără tratament cu insulină), diabet gestațional, diabet zaharat și sarcina și alte tipuri specifice de diabet zaharat.[1-19]

19.1.1. Glucometrele

Măsoară prin metodă minim invazivă nivelul/concentrația glucozei în sângele capilar, recoltat prin înțepare și prelevare a unei picături (preferabil de la degetele 3-5 ale mâinii), după spălare cu apă și săpun și uscarea locului de testare.[20] Utilizarea soluției dezinfectante cu alcool nu este obligatorie și poate reduce acuratețea măsurătorii.[21] Ulterior, se aplică picătura de sânge capilar la nivelul unei bandelete introdusă în aparatul de testare (glucometru). Glucometrele sunt alimentate cu baterii care trebuie schimbate periodic. Actualmente, glucometrele nu necesită cod pentru funcționare. Nu sunt încă validate metode neinvazive (fără înțepătură) de măsurare a glicemiei. Metodele de măsurare ale glicemiei capilare prin glucometre sunt diverse. Majoritatea se bazează pe un mecanism electro-chimic cu glucozoxidază, dar se utilizează și glucoz-dehidrogenaza, alte substrate sau chiar teste colorimetrice.[20,22,23] Bandeletele de testare trebuie folosite în timpul perioadei de valabilitate. În România, glucometrele afișează valoarea glicemiei în mg/dl (fără zecimale), dar în alte țări valoarea glicemiei este exprimată în mmol/l (cu zecimale) (1 mmol/l = 18 mg/dl).[20,24] Valorile glicemiei capilare testate cu glucometrul (sânge integral) sunt cu 10-15% mai mici decât valorile glicemiei plasmatice din sânge venos.[25] Majoritatea glucometrelor validate afișează media glicemiilor și permit introducerea notificărilor pre-prandiale și post-prandiale. Unele glucometre pot transmite valorile glicemice către aplicații și se pot obține astfel profile glicemice zilnice, săptămânale, lunare, media glicemiei, tendințe și tipare glicemice.[24,26] Este foarte importantă configurarea datei și orei glucometrului pentru a identifica tiparele glicemice și corelarea circadiană privind mesele, efortul fizic, administrarea tratamentului pentru DZ și glicemiile nocturne.[24]

Avantajele testării glicemiei capilare: poate fi utilizată de pacient în orice moment, necesită o cantitate mică de sânge, obținere rezultat în timp foarte scurt, zone alternative multiple de testare (alternate site testing): degetele 3-5 ale mâinii, antebraț, abdomen, coapsă, pentru diminuarea senzației dureroase, iar, în majoritatea cazurilor, testarea este mai puțin dureroasă decât recoltarea venoasă.[20,26] Dezavantajele testării glicemiei capilare: costul bandeletelor de testare, perioada de valabilitate limitată.[26] Factori care influențează valorile glicemiei capilare: temperatura (↑) și umiditatea ambientală, altitudinea crescută (↑), dimensiunea și calitatea probei/picăturii de sânge capilar, glucometrul murdar, curățarea incompletă sau incorectă a locului de testare, contaminarea cu substanțe a glucometrului, bandeletei sau a locului de testare (inclusiv glucoză), nerespectarea etapelor de testare recomandate de producător, educație specifică deficitară a pacientului, depozitare și folosire incorecte ale glucometrului și ale bandeletelor de testare, lipsa calibrării glucometrului, expirarea valabilității bandeletelor de testare, locurile de testare alternative în condiții post-prandiale sau de efort fizic. Valorile glicemiei capilare pot fi alterate, în funcție de metoda de măsurare, la valori glicemice extreme

(hipoglicemie, hiperglicemie), în anemie (↑), modificarea hematocritului (1/↑↓), hipotensiune arterială (↓), circulație periferică afectată, deshidratare, la pacienți în stare critică, la nou-născuți internați, la persoane cu trigliceride (↓), acid uric (↑) sau bilirubină (↓) serice crescute, în cazul concentrațiilor ridicate de acetaminofen, acid acetilsalicilic, anumite antibiotice, acid ascorbic (vitamina C), dopamină, tolazamidă, furosemid, noradrenalină, betablocante, N-acetilcisteină galactoză, xiloză, maltoză, manitol (↑) sau în timpul dializei peritoneale cu icodextrină (↑). Țesuturile cu hipoxie prezintă valori crescute ale glicemiei (sânge venos, bronhopneumopatie obstructivă cronică), iar țesuturile cu hiperoxie prezintă valori glicemice scăzute (sânge arterial, tratament cu oxigen). PH-ul seric între 6,89-7,4 nu influențează valorile glicemice, însă în tulburări acido-bazice severe, precum cetoacidoza diabetică, măsurătorile pot fi fals scăzute (pH-ul scăzut determină afișare de valori fals scăzute ale glicemiei, iar pH-ul crescut poate afișa valori fals crescute ale dozărilor glicemice).[1,20,25-29]

Glucometrele măsoară valori glicemice între 40-500 mg/dl și afișează LOW sub 40 mg/dl, HI peste 500 mg/dl. Acuratețea glucometrelor este evaluată și validată conform standardului ISO 15197:2013, prin diferența relativă absolută medie (Mean Absolute Relative Difference, MARD), Clarke Error Grid (CEG), Consensus (Parkes) Error Grid (PEG) și Surveillance Error Grid (SEG). Glucometrele necesită o marjă de eroare acceptată de ± 15% față de glicemia plasmatică peste 100 mg/dl dozată din sânge venos la laborator și de ± 15 mg/dl cel puțin 95% din timp pentru glicemie plasmatică sub 100 mg/dl dozată din sânge venos la laborator, iar 99% dintre valorile măsurate să fie în zonele A și B ale CEG (zona A - clinic precisă; zona B - benignă; zona C - excesivă; zona D - nedetectabilă; zona E – defectuoasă). O eroare de ±15% este o problemă mai mare la glicemii scăzute (mai ales cele fals negative față de cele fals pozitive) decât la glicemii crescute în cazul persoanelor cu diabet zaharat. Deciziile terapeutice luate pe baza glicemiilor capilare aflate în marja de eroare acceptată nu afectează pacientul. Glucometrele trebuie calibrate periodic cu soluții de control, iar tehnica de testare trebuie să respecte toate etapele conform recomandărilor producătorului pentru a se reduce riscul erorilor de glicemie.[1,20,24,26,27,30,31] Diferența între glicemia capilară și glicemia venoasă obținute de pacient în aceeași perioadă a zilei se poate datora: efortului fizic, componentei emoționale, duratei între cele două recoltări, alimentației, administrării tratamentului pentru DZ, altor factori fiziologici și metodelor diferite de măsurare. Variația intraindividuală a glicemiei testate cu același glucometru se poate datora modificării diurne a cortizolului, ciclului menstrual, modificării sezoniere a vitaminei D sau variației homeostatice individuale.[32]

Obiectivele valorilor glicemiei capilare din automonitorizare pentru controlului DZ sunt abordate în Capitolul 16. Obiective în Managementul Diabetului, 16.1. Obiectivele managementului diabetului, 16.2. Ținte terapeutice în managementul diabetului, Capitolul 32.3. Automonitorizarea glicemică.

19.1.2. Sistemele de monitorizare continuă a glucozei (SMCG) (senzori de glucoză)

Sunt dispozitive care măsoară nivelul glucozei în organism în mod cvasi-continuu, la fiecare 5 minute, pe durate variabile în funcție de tipul de aparat, de la 7 zile până la câteva luni. Au fost dezvoltate numeroase metode și dispozitive de monitorizare continuă a glucozei (MCG).

SCGM prin metode invazive includ: senzori subcutanați cu durată de 7-14 zile (inserați) sau 6 luni (implantați). Senzorii inserați subcutanat (Guardian 3, Guardian™ 4 Smart, Simplera™ CGM și Simplera Sync™ sensor (pentru sisteme hibrid cu buclă închisă MiniMed™ 780G) care vor înlocui senzorii Guardian începând din anul 2027 – Medtronic; Dexcom G5, Dexcom G6, Dexcom G7, Dexcom One+ - Dexcom; Accu-Chek SmartGuide – Roche, Freestyle Libre 3 - Abbott) măsoară nivelul/concentrația glucozei interstițiale la fiecare 5 minute timp de 7-14 zile prin intermediul unui electrod platinat inserat subcutanat și prin reacția cu glucozoxidază, care generează impulsuri electrice

transformate, transmise şi stocate sub formă de valori glicemice în transmițătorul conectat la senzor. Aceste date sunt transmise în timp real, wireless, prin Bluetooth, către dispozitivul de afișare sau pe un smartphone compatibil cu aplicația specifică. Dispozitivul este prevăzut cu alarme stabilite pentru pre-valori crescute, la valori crescute, pre-valori scăzute și la valori scăzute ale glucozei interstițiale şi pentru tendințele de creștere, creștere rapidă, creștere foarte rapidă, scădere, scădere rapidă, scădere foarte rapidă ale nivelului/concentrației glucozei interstițiale.

Majoritatea SCGM invazivi nu mai necesită în general glicemii capilare pentru calibrare pe durata funcționării. Persoanele cu diabet pot acționa în vederea corectării imediate sau a prevenirii hipoglicemiilor sau hiperglicemiilor măsurate de senzor după verificarea glicemiei prin testarea glicemiei capilare cu glucometrul. Acest tip de SMCG este utilizat pe scară largă la persoane cu DZ de orice tip și de orice vârstă și generează rapoarte online cu parametri necesari pentru evaluarea statusului glicemic: timpul petrecut în intervalul țintă (time in range, TIR) 70-180mg/dl, timpul petrecut în intervalul țintă restrâns (time in tight range, TITR) 70-140 mg/dl, timpul petrecut sub intervalul țintă (time below range, TBR) cu două domenii < 70 mg/dl și < 54 mg/dl, timpul petrecut peste intervalul țintă (time above range, TAR) cu două domenii > 180 mg/dl și >250 mg/dl, media glucozei interstițiale, coeficientul de variație (CV), indicatorul de gestionare a glicemiei (glucose management indicator, GMI) - un parametru surogat al HbA1c, dar care nu înlocuiește dozarea HbA1c din sânge venos sau capilar. De asemenea, sunt redate tipare și tendințe ale glicemiei circadiene, diurne, nocturne și prandiale, graficele continue ale nivelului glucozei interstițiale pe durata purtării senzorului, procentul utilizării senzorului, profilul glicemic ambulator (ambulatory glucose profile, AGP). SMCG poate fi utilizat independent sau integrat cu pompa de insulină.[1,27,33-37] Obiectivele valorilor parametrilor MCG din automonitorizare pentru controlului DZ sunt abordate în Capitolul 16. Obiective în Managementul Diabetului, 16.1. Obiectivele managementului diabetului, 16.2. Ținte terapeutice în managementul diabetului, Capitolul 32.3. Automonitorizarea glicemică.

Există și SMCG invazive (Freestyle Libre 2 - Abbott) care arată intermitent, la nevoie, nivelul glucozei interstițiale prin scanare cu dispozitivul de afișare, fără transmițător, dar care prezintă alarme și nu necesită calibrare cu glicemii capilare.[27] Ameliorarea parametrilor glucozei este mai bună în cazul SMCG în timp real față de SMCG intermitent.[1,34] SMCG pot fi senzori personali (în timp real), utilizați de persoanele cu DZ pentru automonitorizare și autogestionare sau senzori profesionali (cu/fără afișare în timp real timp de 7-14 zile) utilizați de echipa medicală pentru evaluarea tiparelor și tendințelor glicemice ale persoanei cu DZ.[1]

Glucoza este prezentă în sânge înainte de a ajunge în lichidul interstițial. Valorile glucozei interstițiale măsurate de SMCG au o întârziere de câteva /10-15 minute față de valorile glicemiei capilare. De aceea, în cazul variațiilor (creșteri sau scăderi) rapide sau foarte rapide ale glicemiei pot apărea diferențe semnificative între glucoza interstițială și glicemia capilară, măsurate în același timp, iar deciziile terapeutice se iau, în astfel de cazuri, pe baza valorii glicemiei capilare.[26]

SCGM prin metode semi-invazive implică mecanisme cu micro-ace sau microdializă.

SCGM prin metode neinvazive pot fi: 1. transdermice (spectroscopie prin impedanță, iontoforeză inversă), 2. optice (spectroscopie cu absorbție în apropiere de infraroșu, spectroscopie Raman, fluorescență, spectroscopie foto-acustică, polarimetrie), 3. termice (spectroscopie cu emisie termică, conformația căldurii metabolice) și 4. alte metode (detecție prin radiofrecvență /microunde-milimetru, rezonanță de suprafață cu plasmon, fluorescență cu radiații UV, detecție electromagnetică, metodă cu ultrasunete apropiată de iontoforeză inversă și sonoforeză, tomografie cu coerență optică (OCT), nivelul de glucoză din lacrimi prin lentile de contact).[20] Metodele semi-invazive și cele neinvazive nu au fost aprobate încă pentru utilizare pe scară largă.

Acurateţea şi reproductibilitatea SMCG s-au îmbunătățit progresiv în decursul anilor, în special în domeniul hipoglicemic unde apăreau numeroase erori, ajungând să poată fi utilizate fără calibrări de

glicemie capilară și cu completări minime ale utilizării glucometrului. Din acest punct de vedere, sunt subiect de controversă. Unele studii au obţinut rezultate favorabile care au încurajat folosirea acestui sistem în detectarea, corectarea sau evitarea perioadelor de hipoglicemie asimptomatică sau simptomatică,[38-43] în timp ce alte studii au determinat valori şi perioade hipoglicemice false arătând o performanţă scăzută a senzorului de glucoză în intervalul hipoglicemic.[44,45] Pentru cuantificarea acurateţei SMCG pe toate domeniile valorilor glicemice au fost propuse criterii de acurateţe evaluate prin metode specifice: grila de eroare Clarke a glucozei continue (Continuous Glucose-Error Grid Analysis, CG-EGA),[46] rata de schimbare a glucozei sangvine. (rate of change, ROC), diferența relativă absolută medie/mediană (mean/median absolute relative difference, MARD) cu valori între 7,9%-10,6% la senzorii actuali, proporția valorilor glucozei ± 20 mg/dl (pentru valori de referință ≤ 80 mg/dL) sau ± 20% (pentru valori de referință > 80 mg/dL, diferența relativă absolută de precizie/pereche (paired/precision absolute relative difference, PARD).[14,34,38,47-52]

Numeroși factori pot influența funcționarea senzorilor de glucoză și pot afecta acuratețea măsurătorilor: hematocrit, hipoxemie, hipotensiune arterială, altitudine, temperatură, umiditate, acetaminofen, acid salicilic, tetraciclină, dopamină (L-DOPA, metil-DOPA), efedrină, ibuprofen, hidroxiuree, tolazamidă, acid ascorbic, manitol, sorbitol, bilirubină, colesterol, creatinină, trigliceride, acid uric, dializă peritoneală (cu icodextrină), maltoză, maltotrioză, maltotetroză (↑).[1,53]

Avantajele SMCG se clasifică în beneficii clinice și terapeutice: reducerea HbA1c, reducerea numărului și severității hipoglicemiilor, creșterea TIR și TITR, reducerea TAR, TBR, GMI, CV, ameliorarea calității vieții și creșterea satisfacției privind tratamentul, avantaje suplimentare la copii și adolescenți. Alte beneficii: utilizarea în DZ tip 1, tip 2 (cu sau fără tratament cu insulină), diabet gestațional, diabet zaharat și sarcina și alte tipuri specifice de diabet zaharat, măsurarea și afișarea glucozei interstițiale în timp real, utilizarea alarmelor pentru glicemii pre-valori crescute/scăzute sau la valori crescute/scăzute, identificarea hipoglicemiilor și hiperglicemiilor nesesizate, asimptomatice, realizarea ajustărilor terapeutice bazate pe tendințele iminente ale glicemiei, reducerea variabilității glicemice și a consecințelor sale, reducerea numărului înțepăturilor pentru autotestarea glicemiei capilare, controlul hiperglicemiei postprandiale, adaptarea eficientă a dozelor sau bolusurilor de insulină prandială, ajustarea și controlul glicemic înainte, în timpul și după activitatea fizică (la sportivi sau persoane care fac exerciții fizice regulate), ameliorarea controlului glicemic la femeile gravide cu diabet zaharat și reducerea evenimentelor morbide legate de sarcină la mamă și la făt, managementul glicemiei în condiții speciale de stres, boală sau spitalizare, reglarea fină a ratei bazale la utilizatorii de pompă de insulină, identificarea curbei individuale de acțiune a insulinei (analogi rapizi prandiali), prevenirea complicațiilor acute: cetoacidoză diabetică, comă hipoglicemică, hipoglicemii severe, a spitalizărilor pentru hipoglicemie sau pentru hiperglicemie.[1,13-15,37,47,54-59]

Dezavantaje, probleme, precauții privind SMCG: întârzierea valorilor măsurate de senzor față de glucoza sanguină capilară, acuratețea mai mică decât a glucometrului, pentru decizii terapeutice imediate (acuratețea se îmbunătățește cu vârsta/durata senzorului), stres și oboseală cauzate de alarme (este indicat să fie stabilite nivele ale alarmelor mai mici, dar apropiate de limita maximă și mai mari decât limita minimă a obiectivului glicemic personal; nivelele alarmei se pot apropia de nivelul țintă odată cu îmbunătățirea controlului glicemic și cu experiența de utilizare), alergii sau dermatite de contact la locul de inserție, tegumente neaderente (pot necesita adeziv suplimentar), discomfort (uneori produce senzație de durere temporară la locul de inserție; folosirea dispozitivului de inserție, a unghiului de inserție potrivit și grosimea suficientă a stratului de țesut adipos subiacent reduc riscul disconfortului local la aplicare și pe durata utilizării), necesitatea de calibrare cu glicemie capilară pentru anumiți senzori, utilizare incorectă sau incompletă prin lipsă sau deficit de educație specifică, de înțelegere sau de abilitate, interferențele senzorilor cu medicamente, afecțiuni, factori de mediu (temperatură), lipsa

înregistrării datelor de către senzor (poate fi minimizată prin inserarea, utilizarea corectă și prevenirea factorilor perturbatori), cost ridicat (la persoanele care nu beneficiază de decontare).[14,26,55,58,59]

Deoarece acurateţea automonitorizării este dependentă de instrumentul folosit și de utilizator, este important ca membrii echipei de îngrijire să evalueze tehnica de monitorizare a fiecărui pacient atât iniţial, cât şi ulterior, la intervale regulate. În plus, utilizarea optimă a automonitorizării necesită o interpretare corespunzătoare a datelor. Pacienţii ar trebui instruiţi cum să folosească datele pentru ajustarea aportului alimentar, exerciţiului fizic sau terapiei farmacologice în vederea atingerii obiectivelor glicemice specifice. Persoanele abilitate din echipa medicală ar trebui să evalueze periodic capacitatea persoanei cu diabet de a folosi datele monitorizării glicemice în ghidarea tratamentului.[1,47]

Dispozitivele de automonitorizare glicemică, glucometre și sisteme de monitorizare continuă a glucozei, sunt instrumente esențiale pentru îmbunătățirea statusului glicemic și pentru ameliorarea evoluției și complicațiilor la persoanele cu diabet zaharat.

Bibliografie:

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025; 48(Suppl. 1):S146–S166. https://doi.org/10.2337/dc25-S007
2. Cefalu WT, Rodgers GP. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study: Continuing to Build on 40 Years of Diabetes Research. Diabetes Care. 2024; 47(9):1518–1521. https://doi.org/10.2337/dci24-0030
3. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. Diabetes Care. 2016; 39:686–693. doi:10.2337/dc15-1990
4. Bebu I, Braffett BH, Orchard TJ, Lorenzi GM, Nathan DM, Herman WH, Lachin JM. Moderation of the Effect of Glycemia on the Risk of Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes: the DCCT/EDIC Study. Diabetes Res Clin Pract. 2021 Jan; 171:108591. doi:10.1016/j.diabres.2020.108591
5. Adler AI, Coleman RL, Leal J, Whiteley WN, Clarke P, Holman RR. Post-trial monitoring of a randomised controlled trial of intensive glycaemic control in type 2 diabetes extended from 10 years to 24 years (UKPDS 91). Lancet. 2024; 404:145–55. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00537-3
6. Bhattacharya S, Kalra S, Nagendra L, Dutta D. Forty- four Years of the UK Prospective Diabetes Study: Legacy Effect and Beyond. TouchREVIEWS in Endocrinology. 2025; 21(1):2–3. https://doi.org/10.17925/EE.2025.21.1.8
7. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, McCarren M, Duckworth WC, Emanuele NV, for the VADT Investigators. Follow-up of Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015; 372:2197-206. doi:10.1056/NEJMoa1414266
8. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. Diabetologia. 2016; 59:2298–2307. doi:10.1007/s00125-016-4065-6
9. Oellgaard J, Gæde P, Rossing P, Rørth R, Køber L, Parving HH, Pedersen O. Reduced risk of heart failure with intensified multifactorial intervention in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria: 21 years of follow-up in the randomised Steno-2 study. Diabetologia. 2018; 61:1724–1733. https://doi.org/10.1007/s00125-018-4642-y
10. Fisher M. ADVANCE-ON: further support for intensive glucose control in type 2 diabetes. Practical Diabetes. 2015; 32(1) 6-7. https://doi.org/10.1002/pdi.1912

11. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, Arima H, Monaghan H, Joshi R, Colagiuri S, Cooper ME, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Lisheng L, Mancia G, Marre M, Matthews DR, Mogensen CE, Perkovic V, Poulter N, Rodgers A, Williams B, MacMahon S, Patel A, Woodward M, for the ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of Blood-Pressure Lowering and Glucose Control in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2014; 371:1392-406. doi:10.1056/NEJMoa1407963
12. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, Wapner RJ, Varner MW, Rouse DJ, Thorp Jr JM, Sciscione A, Catalano P, Harper M, Saade G, Lain KY, Sorokin Y, Peaceman AM, Tolosa JE, Anderson GB; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes. N Engl J Med. 2009 October 1; 361(14):1339–1348. doi:10.1056/NEJMoa0902430
13. Battelino T, Lalic N, Hussain S, Ceriello A, Klobucar S, Davies SJ, Topsever P, Heverly J, Ulivi F, Brady K, Tankova T, Galhardo J, Tagkalos K, Werson E, Mathieu C, Schwarz P. The use of continuous glucose monitoring in people living with obesity, intermediate hyperglycemia or type 2 diabetes. Diab Res Clin Pract. 2025; 223:112111. doi:10.1016/j.diabres.2025.112111
14. Kwon SY, Moon JS. Advances in Continuous Glucose Monitoring: Clinical Applications. Endocrinol Metab. 2025; 40:161-173. https://doi.org/10.3803/EnM.2025.2370
15. Kieu A, King J, Devi Govender R, Östlundh L. The Benefits of Utilizing Continuous Glucose Monitoring of Diabetes Mellitus in Primary Care: A Systematic Review. J Diab Sci Tech. 2023; 17(3):762–774. https://doi.org/10.1177/193229682110708
16. Norman GJ, Fernandes J, Nemlekar P, Andrade SB, Lupton L, Berk A. Initiating continuous glucose monitoring is associated with improvements in glycemic control and reduced health care resource utilization for people with diabetes in a large US-insured population: A real-world evidence study. J Manag Care Spec Pharm. 2025 Jan; 31(1):15-24. doi:10.18553/jmcp.2024.24255
17. Burk J, Ross GP, Hernandez TL, Colagiuri S, Sweeting A. Evidence for improved glucose metrics and perinatal outcomes with continuous glucose monitoring compared to self-monitoring in diabetes during pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2025 Apr 10:S0002-9378(25)00217-0, article in press, 1-14. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2025.04.010
18. Yamamoto JM, Murphy HR. Benefits of Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Pregnancy. Diabetes Technol Ther. 2021 Mar; 23(S1):S8-S14. doi:10.1089/dia.2020.0667
19. Li A, Brackenridge A. The role of continuous glucose monitoring in pregnancy. Obstetric Medicine. 2022; 15(1):6–10. doi:10.1177/1753495X211014716
20. Fiedorova K, Augustynek M, Kubicek J, Kudrna P, Bibbo D. Review of present method of glucose from human blood and body fluids assessment. Biosens Bioelectron. 2022; 211:114348. https://doi.org/10.1016/j.bios.2022.114348
21. Abedzadeh M, Azizi-Fini I, Maghami M, Yadollahi S. Comparing Four Methods for Preparing the Capillary Blood Sampling Site. Journal of Client-Centered Nursing Care. 2024; 10(2):147-154. https://doi.org/10.32598/JCCNC.10.2.526
22. Ruff A. Redox polymers in bioelectrochemistry: Common playgrounds and novel concepts. Current Opinion in Electrochemistry. 2017; 5(1):66–73. doi:10.1016/j.coelec.2017.06.007
23. Yuan M, Minteer SD. Redox polymers in electrochemical systems: From methods of mediation to energy storage. Current Opinion in Electrochemistry. 2019 June; 15:1–6. doi:10.1016/j.coelec.2019.03.003
24. Wikipedia, the free encyclopedia. Glucose meter [Internet]. 2025 [cited 2025 Jul 25]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Glucose_meter

25. Kotwal N, Pandit A. Variability of capillary blood glucose monitoring measured on home glucose monitoring devices. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2012;16(Suppl. 2):S248-S251. doi:10.4103/2230-8210.104052
26. Mathew TK, Zubair M, Tadi P. Blood Glucose Monitoring. [Updated 2023 Apr 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2025 Jan [cited 2025 Jul 25]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555976/
27. El-Abd S, Poole R. The accuracy of capillary blood glucose testing versus real time and intermittently scanned continuous glucose monitoring. Practical Diabetes. 2023; 40(5):40-43a. https://doi.org/10.1002/pdi.2479
28. Ginsberg BH. Factors Affecting Blood Glucose Monitoring: Sources of Errors in Measurement. J Diabetes Sci Technol. 2009; 3(4):903-913. doi:10.1177/193229680900300438
29. Sreelakshmi R, Ashok AD, Unes Y, Basanth A. Common but missed errors in blood glucose monitoring. Int J Diabetes Technol. 2023;2:137-40. doi:10.4103/ijdt.ijdt_15_24
30. Freckmann G, Schmid C, Baumstark A, Rutschmann M, Haug C, Heinemann L. Analytical Performance Requirements for Systems for Self-Monitoring of Blood Glucose With Focus on System Accuracy: Relevant Differences Among ISO 15197:2003, ISO 15197:2013, and Current FDA Recommendations. J Diabetes Sci Technol. 2015 July; 9(4):885–94. doi:10.1177/1932296815580160
31. 31.Macleod K, Katz LB, Cameron H. Capillary and Venous Blood Glucose Accuracy in Blood Glucose Meters Versus Reference Standards: The Impact of Study Design on Accuracy Evaluations. J Diabetes Sci Technol. 2019; 13(3):546–552. https://doi.org/10.1177/19322968187902
32. Zanette KD, Martinello F. Biological variation of capillary blood glucose: A systematic review. Biomedical Reports. 2024 Oct 30;22(1):7. doi:10.3892/br.2024.1885
33. Moroșanu A. Monitorizarea continuă a glucozei – Tehnică de evaluare în diabetul zaharat. Galați: Editura Europlus; 2015.
34. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, Garg SK, Heinemann L, Hirsch IB, Amiel SA, Beck R, Bosi E, Buckingham BA, Cobelli C, Dassau E, Doyle 3rd FJ, Heller S, Hovorka R, Jia W, Jones T, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Maahs D, Murphy HR, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Saboo B, Scharf M, Tamborlane WV, Weinzimer SA, Phillip M. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. Diabetes Care. 2017; 40:1631–1640. https://doi.org/10.2337/dc17-1600
35. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, Bosi E, Buckingham BA, Cefalu WT, Close KL, Cobelli C, Dassau E, DeVries JH, Donaghue KC, Dovc K, Doyle 3rd FJ, Garg SK, Grunberger G, Heller S, Heinemann L, Hirsch IB, Hovorka R, Jia W, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Levine B, Mayorov A, Mathieu C, Murphy HR, Nimri R, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Rodbard D, Saboo B, Schatz D, Stoner K, Urakami T, Weinzimer SA, Phillip M. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care. 2019; 42:1593–1603. https://doi.org/10.2337/dci19-0028
36. Gabbay MAL, Rodacki M, Calliari LE, Daher Vianna AG, Krakauer M, Scharf Pinto M, Sepúlveda Reis J, Puñales M, Miranda LG, Ramalho AC, Reis Franco D, Cordeiro Pedrosa HP. Time in range: a new parameter to evaluate blood glucose control in patients with diabetes. Diabetol Metab Syndr. 2020 Mar 16; 12:22. https://doi.org/10.1186/s13098-020-00529-z
37. Cappon G, Vettoretti M, Sparacino G, Facchinetti A. Continuous Glucose Monitoring Sensors for Diabetes Management: A Review of Technologies and Applications. Diabetes Metab J. 2019; 43:383-397. https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0121
38. Bailey TS. Clinical Implications of Accuracy Measurements of Continuous Glucose Sensors. Diabetes Technol Ther. 2017 May; 19(Suppl. 2):S51-S54. doi:10.1089/dia.2017.0050

39. Hoi-Hansen T, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B. Reproducibility and reliability of hypoglycaemic episodes recorded with Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in daily life. Diabet Med. 2005 Jul; 22(7):858-862. doi:10.1111/j.1464-5491.2005.01552.x
40. Monsod TP, Flanagan DE, Rife F, Saenz R, Caprio S, Sherwin RS, Tamborlane WV. Do sensor glucose levels accurately predict plasma glucose concentrations during hypoglycemia and hyperinsulinemia? Diabetes Care. 2002 May; 25(5):889-893. doi:10.2337/diacare.25.5.889
41. Boland E, Monsod T, Delucia M, Brandt CA, Fernando S, Tamborlane WV. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2001; 24(11):1858-62. doi:10.2337/diacare.24.11.1858
42. Chase HP, Kim LM, Owen SL, MacKenzie TA, Klingensmith GJ, Murtfeldt R, Garg SK. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. Pediatrics. 2001; 107(2):222-226. doi:10.1542/peds.107.2.222
43. Ludvigsson J, Hanas R. Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. Pediatrics. 2003; 111(5 Pt 1):933-938. doi:10.1542/peds.111.5.933
44. Chico A, Vidal-Rios P, Subira M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemias in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. Diabetes Care. 2003; 26(4):1153-1157. doi:10.2337/diacare.26.4.1153
45. Klonoff DC. The Need for Separate Performance Goals for Glucose Sensors in the Hypoglycemic, Normoglycemic, and Hyperglycemic Ranges. Diabetes Care. 2004; 27:834-836. doi:10.2337/diacare.27.3.834
46. Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Cox DJ, Clarke WL. Evaluating the accuracy of continuous glucose-monitoring sensors: continuous glucose-error grid analysis illustrated by TheraSense Freestyle Navigator data. Diabetes Care. 2004; 27(8):1922-1928. doi:10.2337/diacare.27.8.1922
47. Bender C, Vestergaard P, Cichosz SL. The History, Evolution and Future of Continuous Glucose Monitoring (CGM). Diabetology. 2025; 6(3):17. https://doi.org/10.3390/diabetology6030017
48. Kovatchev B, Anderson S, Heinemann L, Clarke W. Comparison of the numerical and clinical accuracy of four continuous glucose monitors. Diabetes Care. 2008; 31(6):1160–1164. doi:10.2337/dc07-2401
49. Pettus J, Edelman SV. Use of glucose rate of change arrows to adjust insulin therapy among individuals with type 1 diabetes who use continuous glucose monitoring. Diabetes Technol Ther. 2016; 18(Suppl. 2):S234–S242. doi:10.1089/dia.2015.0369
50. Kirchsteiger H, Heinemann L, Freckmann G, Lodwig V, Schmelzeisen-Redeker G, Schoemaker M, Del Re L. Performance comparison of CGM systems: MARD values are not always a reliable indicator of CGM system accuracy. J Diabetes Sci Technol. 2015; 9(5):1030–1040. doi:10.1177/1932296815586013
51. Christiansen M, Bailey T, Watkins E, Liljenquist D, Price D, Nakamura K, Boock R, Peyser T. A new-generation continuous glucose monitoring system: improved accuracy and reliability compared with a previous-generation system. Diabetes Technol Ther. 2013; 15(10):881–888. doi:10.1089/dia.2013.0077
52. Obermaier K, Schmelzeisen-Redeker G, Schoemaker M, Klötzer HM, Kirchsteiger H, Eikmeier H, del Re L. Performance evaluations of continuous glucose monitoring systems: precision absolute relative deviation is part of the assessment. J Diabetes Sci Technol. 2013; 7(4):824–832. doi:10.1177/193229681300700404

53. Yoo EH, Lee SY. Glucose Biosensors: An Overview of Use in Clinical Practice. Sensors. 2010; 10:4558-4576
54. Blevins TC, Bode BW, Garg SK, Grunberger G, Hirsch IB, Jovanovič L, Nardacci E, Orzeck EA, Roberts VL, Tamborlane WV, AACE Continuous Glucose Monitoring Task Force. Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists Consensus Panel on Continuous Glucose Monitoring. Endocr Pract. 2010; 16(5):730-745. doi:10.4158/EP.16.5.730
55. Scheiner G, Schwartz S. The Role of Continuous Glucose Monitoring in the Management of Type-1 and Type-2 Diabetes. In: Vora J, Buse J, editors. Evidence Based Management of Diabetes. Shrewsbury, UK: TFM Publishing Limited; 2012. p. 1-17. [Internet]. 2025 [cited 2025 July 25]. Available from> http://integrateddiabetes.com/Articles/hcare/cgm%20chapter.pdf
56. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025; 48(Suppl. 1):S283–S305. https://doi.org/10.2337/dc25-S014
57. Saboo B, Kesavadev J, Shankar A, Krishna MB, Sheth S, Patel V, Krishnan G. Time-in-range as a target in type 2 diabetes: An urgent need. Heliyon. 2021 Jan 15; 7(1):e05967. doi:10.1016/j.heliyon.2021.e05967
58. Chen HC, Lai YH, Jiang YD. Overcoming barriers in continuous glucose monitoring: Challenges and future directions in diabetes management. J Diabetes Investig. 2025; 16:769–774. doi:10.1111/jdi.70019
59. Oriota P, Klipper dit kurz N, Ponchon M, Weber E, Colin IM, Philips JC. Benefits and limitations of hypo/hyperglycemic alarms associated with continuous glucose monitoring in individuals with diabetes. Diabetes Epidemiology and Management. 2023; 9:100125. https://doi.org/10.1016/j.deman.2022.100125

Capitolul 19.2. Pompe de insulină

Cătălina Porojnicu, Adina Mitrea, Mihaela Vlăiculescu

19.2.1. Definiție, terminologie, tipuri de pompe

Managementul diabetului zaharat a suferit schimbări radicale în ultimii 100 de ani începând cu momentul istoric al descoperirii și utilizării pentru prima dată a insulinei.[1] Studii de referință din literatura medicală de specialitate, precum The Diabetes Control and Complication Trial (DCCT),[2] au evidențiat în ultimele 2 decenii necesitatea terapiei intensive cu insulină la pacienții cu diabet zaharat tip 1 (DZ1), terapie ce se poate efectua fie sub forma injecțiilor multiple zilnice cu insulină, fie cu ajutorul pompelor de insulină.

Terapia intensivă modernă cu pompă de insulină, denumită în literatura medicală de specialitate perfuzie continuă subcutanată de insulină („continuous subcutaneous insulin infusion" - CSII), este o metodă de administrare a insulinei ce imită eliberarea naturală de insulină de la nivel pancreatic utilizând un mic dispozitiv, respectiv pompa de insulină.[3,4] Aceste dispozitive au fost introduse în tratamentul pacienților cu diabet zaharat în anii 1970 și s-au îmbunătățit permanent.[5] Ele tehnologii livrează insulină cu acțiune rapidă în mod continuu, sub formă de rată bazală, dar și sub formă de bolusuri, înainte de mese sau pentru corectarea valorilor ridicate ale glicemiei.[3] Prin această modalitate de administrare a insulinei se obține un control glicemic mai bun, flexibilitate sporită și o calitate mai bună a vieții pacienților cu diabet zaharat.[3]

Pompele de insulină sunt alcătuite dintr-un rezervor de unică folosință pentru insulină și un set de infuzie, de asemenea de unică folosință, care include o canulă ce se introduce în țesutul subcutanat. În cazul pompelor cu tubulatură, există și o linie de infuzie flexibilă care leagă rezervorul de canulă. Figura 19.2.1. și Tabelul 19.2.1. evidențiază principalele tipuri de pompe de insulină, precum și diferențele dintre acestea.

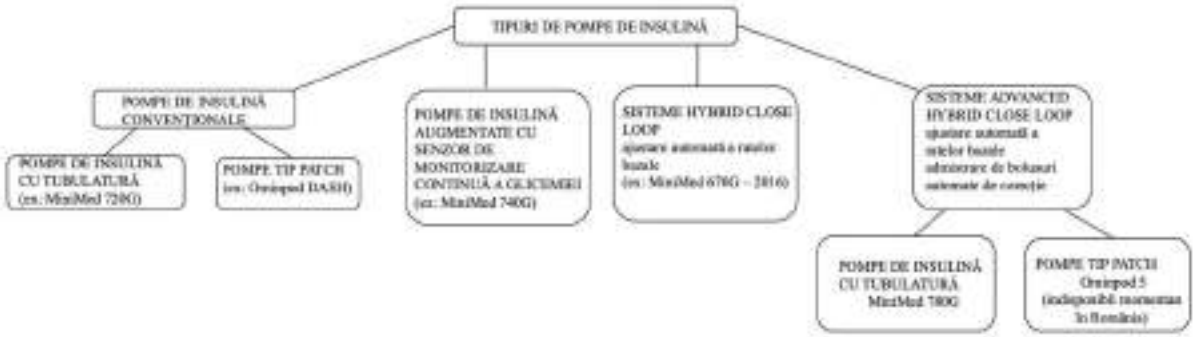


Figura 19.2.1. Tipuri de pompe de insulină

Tabel 19.2.1. Tipuri de pompe de insulină existente în România (iulie 2025): caracteristici principale

Caracteristici	**Pompe convenționale cu tubulatură (MiniMed 720G, Accu-Chek Spirit Combo, Accu-Chek Insight)**	**Pompe convenționale tip patch (Omnipod DASH)**	**Pompe augmentate cu senzor de monitorizare continuă a glucozei (MiniMed 740G)**	Sisteme Advanced Hybrid Close Loop (MiniMed 780G)
Capacitate rezervor	Rezervor de unică folosință cu capacitate de 300 UI (Medtronic), 315 UI (Spirit Combo), 160 UI (Insight)	Pod-ul include un rezervor cu capacitate de 200 UI insulină	Rezervor de unică folosință cu capacitate de 300 UI insulină	Rezervor de unică folosință cu capacitate de 300 UI insulină
Rată bazală	Permite setarea ratelor bazale pe 24 ore Treapta de creștere în setarea ratei bazale și cantitatea maxima/oră sunt diferite pentru fiecare tip de pompă	Permite setarea ratelor bazale pe 24 ore, până la maxim 30 UI/oră; permite ajustarea ratelor bazale cu o treaptă de creștere de 0,05 UI insulină	Permite setarea ratelor bazale pe 24 ore cu următoarele trepte de creștere a ratei bazale: - 0,025 UI /h (RB< 0,975 UI) - 0,05 UI /h (RB 1-9,95 UI) - 0,1 UI /h (RB 10-35 UI)	Permite setarea ratelor bazale pe 24 ore cu următoarele trepte de creștere a ratei bazale: - 0,025 UI /h (RB< 0,975 UI) - 0,05 UI /h (RB 1-9,95 UI) - 0,1 UI /h (RB 10-35 UI)
Bolusuri	Bolusuri prandiale sau corectoare, administrate standard sau utilizând alte tipare (multiwave (Accu-Check), dual (Medtronic), extins); treapta de creștere ajustabilă, diferită în funcție de modelul pompei	Bolusuri prandiale sau corectoare între 0,05 și 30 UI insulină; treapta de creștere de 0,05 UI insulină	Bolusuri prandiale sau corectoare până la 25 UI Trepte de creștere: - 0,025 UI - 0,05 UI - 0,10 UI	Bolusuri prandiale sau corectoare până la 25 UI Trepte de creștere: - 0.025 UI - 0.05 UI - 0.10 UI
Tubulatură	da, cu lungime variabilă în funcție de producător, între 40-110 cm	X	da, cu lungime variabilă între 45-100 cm	da, cu lungime variabilă între 45-100 cm
Canulă	Canule cu inserare manuală sau cu ajutorul dispozitivelor tip serter, cu dimensiuni variabile (6-17 mm), dependente și de unghiul de inserție	Canulă cu dimensiunea 6,5 mm, inserată automat după aplicarea pod-ului	Canule cu inserare manuală sau cu ajutorul dispozitivelor tip serter, cu dimensiuni variabile (6-17 mm), dependente și de unghiul de inserție	Canule cu inserare manuală sau cu ajutorul dispozitivelor tip serter, cu dimensiuni variabile (6-17 mm), dependente și de unghiul de inserție
Integrare CGMS	X	X	Permite sistarea administrării de insulină (rată bazală) atunci când senzorul depistează risc crescut de hipoglicemie în perioada imediat următoare	Permite sistarea administrării de insulină (rată bazală) atunci când senzorul depistează risc crescut de hipoglicemie în perioada imediat următoare
Algoritm rată bazală automată	X	X	X	Permitea ajustarea automată a ratelor bazale, ținând cont de valorile glucozei depistate de CGMS și de valoarea țintă a glucozei

				setată în pompă (100-120 mg/dL)
Algoritm bolusuri de corecție automate	X	X	X	Permitea administrarea automată a unor bolusuri de corecție, ținând cont de valorile glucozei depistate de CGMS și de valoarea țintă a glucozei setată în pompă (100-120 mg/dL)

19.2.2. Beneficii clinice asociate tratamentului cu pompă de insulină

Efectele utilizării tratamentului cu pompe de insulină asupra controlului glicemic au fost intens studiate de-a lungul ultimelor decenii, toate studiile evidențiind reduceri semnificative statistic ale HbA1c comparativ cu terapia intensivă prin injecții zilnice multiple.[6] Astfel, într-o meta-analiză din 2017 care a inclus rezultatele din 25 de studii clinice randomizate ce au inclus pacienți cu DZ1, s-a demonstrat nu doar reducerea cu 0,37% mai mare a HbA1c la utilizatorii de pompe de insulină, ci și incidența mai mică a hipoglicemiilor nocturne în rândul pacienților tratați cu aceste tehnologii.[7] Un alt studiu internațional de referință ce a inclus date din Statele Unite și Europa privind populația pediatrică (54410 copii cu DZ1) a demonstrat superioritatea terapiei cu pompă de insulină, utilizatorii acestor dispozitive atingând o valoarea medie a HbA1c de 8%, comparativ cu 8,5% în cazul copiilor tratați cu injecții zilnice multiple.[8]

Recomandările actuale ale ghidurilor organizațiilor profesionale[3] privind utilizarea pompelor de insulină se bazează pe rezultatele studiilor care au evidențiat beneficii suplimentare în funcție de tipul de pompă de insulină utilizată. Un astfel de studiu publicat în 2021[9] a scos în evidență beneficiile suplimentare ale sistemelor avansate hibride cu buclă închisă comparativ cu pompele augmentate cu sistem de monitorizare continuă a glucozei. În acest studiu cu urmărire de aproximativ 2 săptămâni (12 zile), s-a obținut atât creșterea intervalului de timp petrecut în limitele terapeutice (70-180 mg/dl) de la 61% la 69%, precum și creșterea timpului petrecut în intervalul glicemic restrâns (70-140 mg/dl) de la 37% la 45%, cu reducere concomitentă a procentului de timp petrecut în hipoglicemie (sub 50mg/dL) la sub 0,1%.[9]

19.2.3. Indicațiile terapiei cu pompă de insulină

1. Diabetul zaharat tip 1 – administrarea insulinei prin pompă de insulină este principala indicație de tratament pentru toți pacienții cu DZ1, indiferent de vârstă (preșcolari, școlari, adolescenți, tineri și adulți) și indiferent de durata diabetului.[3,10,11]

2. Diabetul zaharat de tip 2 în tratament cu insulină în regim bazal-bolus, diabetul secundar pancreatectomiei și/sau fibrozei chistice în anumite situații:[3,12-15]

- Control metabolic insuficient (HbA1c >7,5%);
- Rezistență la insulină – necesar de insulină de peste 1,5 UI/kg corp;
- Hipoglicemii nocturne si hipoglicemii severe asimptomatice;
- Complicații micro- și macrovasculare;

3. Diabetul gestațional necontrolat cu insulinoterapie intensivă, sarcina la pacienta cu DZ1 sau DZ2, preconcepțional la pacienta cu DZ1.[3,16,17]

În România terapia cu pompă de insulină este reglementată prin legislație specifică. Pacienții eligibili, incluși în Programul Național de Diabet, pot beneficia gratuit de această formă de tratament, cu condiția respectării unor criterii medicale clar stabilite. Aceste criterii sunt diferite din punct de vedere al tipului de pompă de insulină, vârstei pacientului si tipului de diabet. Ele sunt revizuite periodic de către Comisia de specialitate din cadrul Ministerului Sănătății. Legislația actuală este reprezentată

de: Ordinul nr. 180/30 martie 2022, Ordinul nr. 1292/28.08.2024 (actualizare), Ordinul nr. 1356/02.09.2024 (actualizare).

Contraindicațiile terapiei cu pompă de insulină sunt în general relative și vizează situații care necesită precauții suplimentare, precum:

• lipsa aderenței la tratament;

• incapacitatea de a înțelege principiile de funcționare a pompei de insulină;

• afecțiuni psihiatrice severe - tentativă de suicid, tulburare depresivă recurentă, tulburări de comportament alimentar;

• igiena precară – risc crescut de infecții la nivelul locului de inserție a cateterului.

Terapia cu pompa de insulină poate fi o reușită în tratamentul pacientului cu diabet zaharat dacă pacientul este evaluat atent, instruit corespunzător și monitorizat adecvat.

19.2.4. Inițierea terapiei cu pompă de insulină

Primul pas în inițierea terapiei cu pompă de insulină este reprezentat de ședințele de educație specifică. Acestea pot fi individuale sau de grup, se efectuează în ambulatoriu sau în cursul spitalizării de zi sau continue, de către echipa medicală formată din medic, asistent medical, dietetician și eventual psiholog.[18]

În țara noastră este necesară crearea unor programe structurate pentru educarea și pregătirea pacienților în vederea utilizării pompei de insulină. Pacientul împreună cu familia necesită (re)instruire în privința:

- dietei (calculul carbohidraților, sau estimarea cantității de glucide din compoziția unei mese, respectiv mica, medie, mare);[19]
- managementul efortului fizic;
- gestionarea hipoglicemiilor;
- conduita în zilele de boală.

În ceea ce privește tipul de insulină, pompele funcționează doar cu insulină cu acțiune rapidă și ultrarapidă. Atenție, nu se utilizează insulină bazală! Analogii ultrarapizi sunt de preferat datorită intrării rapide în acțiune și a unui control mai bun al glicemiei postprandiale fără creșterea riscului de hipoglicemie.[20]

Inițierea terapiei cu pompă de insulină necesită calcularea și setarea în pompă a următorilor parametri:

1. Calcularea **ratei bazale** se poate efectua de asemenea în mai multe moduri, unul dintre cele mai utilizate incluzând următoarele etape:

- calcularea dozei totale de insulină administrată prin injecții (DTI);
- reducerea dozei totale calculate cu 25%;
- calcularea dozei în funcție de greutate (greutate măsurată în kg x 0,5);
- efectuarea mediei aritmetice între cele două rezultate obținute reprezintă doza totală de insulină pentru pompă;
- 50% din această doză reprezintă doza de insulină bazală pentru 24 de ore din pompa de insulină (în funcție de vârstă acest procent poate varia - 40% pentru copii, 60% pentru adolescenții la pubertate și adulții cu rezistență la insulină);
- rezultatul se împarte la 24 și se obține astfel necesarul de insulină pe oră.

În funcție de profilul pacientului, de ritmul circadian, de activitatea și de tiparul meselor, ratele bazale se pot ajusta pe intervale orare[21], așa cum reiese din Tabelul 19.2.2.

Tabel 19.2.2. Algoritm de setare a ratelor bazale inițiale în funcție de ritmul circadian

Interval orar	**Tendința glicemie**	**Modificare rată bazală**
00-04	Hipoglicemie	↓ 20%

04-07	Hiperglicemie- fenomenul zorilor	↑ 20%
07-10	Glicemie constantă	→ menținere
10-18	Scădere glicemie-activitate fizică	↓ 10%
18-24	Creștere glicemie	↑ 10%

La efectuarea setării ratelor bazale este necesar să sa ia în considerare și valoarea HbA1c (o valoare crescută a acesteia poate necesita creșterea ratei bazale). În cazul hipoglicemiilor frecvente și/sau asimptomatice poate fi necesară reducerea ratei bazale calculate.[22] Pompa oferă posibilitatea creării și salvării mai multor modele de rate bazale care pot fi utilizate în funcție de zilele săptămânii (zile de lucru, zile de odihnă), de variațiile hormonale (premenstrual/ovulație) sau de zilele de boală.

De asemenea pompele de insulină oferă posibilitatea utilizării ratei bazale temporare care permite adaptarea administrării de insulină în circumstanțe diferite cum ar fi efortul fizic, consumul de alcool (cu necesar de reducere a ratei bazale), boala sau stresul intens (examen) când este necesară creșterea ratei bazale. În pompele cu sistem automat, algoritmul calculează automat rata bazală necesară, adaptată în funcție de informațiile primite de la senzor, de istoricul glicemiilor și al administrării de insulină anterioare. Cu toate acestea setarea inițiala presupune calcularea ratelor bazale.

2. Calcularea **bolusului de insulină**: pompele de insulină includ integrat un calculator de bolus pe care pacientul îl utilizează la mese pentru alimentele ingerate, dar și pentru efectuarea de corecții pentru hiperglicemie. Parametrii necesari pentru setarea calculatorului de bolus sunt:

- Raportul insulină/carbohidrați (RIC): "regula 500" (500/doza totală de insulină calculată pentru pompă);
- Factorul de sensibilitate la insulină (FSI): "regula 1800" (1800/ doza totală de insulină calculată pentru pompă);
- Obiectiv glicemic: 90-130 mg/dl (aceste limite sunt individualizabile);
- Durata de acțiune a insulinei: 2-3 ore (stabilirea duratei poate varia în funcție de tipul insulinei utilizate și de tipul pompei; în sistemul AID, de exemplu, setarea ideală este de 2 ore).

După efectuarea setărilor de către medic, urmează instruirea practică a pacientului- utilizarea dispozitivului, montarea bateriei, umplerea rezervorului cu insulină, montarea setului de infuzie, introducerea cateterului în corp. Pacientul trebuie instruit în privința administrării bolusului și a posibilității utilizării diverselor tipuri de bolusuri (normal, dual, extins) și utilizarea lor în funcție de compoziția mesei, utilizarea ratei bazale temporare, conexiunea cu sistemul de monitorizare a glicemiei (când este cazul) și răspunsul la alarme.

19.2.5. Urmărirea terapiei cu pompă de insulină

Îngrijirea unui pacient cu pompă de insulină nu este cu mult diferită de a celui tratat în regim bazal-bolus. Frecvența examinărilor trebuie să fie ghidată de nevoia de educație terapeutică și de echilibrul metabolic, respectiv lunar inițial si apoi o vizită la fiecare 3 luni. Este esențial ca în cadrul acestor vizite să se atingă următoarele aspecte:

- Verificarea locurilor de inserție a setului de infuzie (prezența lipodistrofiei insulinice, a leziunilor cicatriceale, a alergodermiei cauzată de adezivi), cu educația specifică pentru îmbunătățirea acestor practici;
- Descărcarea datelor din pompă în platforma dedicată pentru a obține informațiile despre necesarul zilnic de insulină, raportul necesarului bazal/prandial, felul în care pacientul folosește toate facilitățile pompei (oprește pompa, rata bazală temporară, bolusul extins/dual) sau funcționarea automată a pompei în cazul pompei cuplată cu senzor (Figura 19.2.2.);
- Graficul glicemiei (de cele mai multe ori platformele permit vizualizarea simultană a graficelor oferite de senzor și a celor privind livrarea de insulină) pentru ca profesionistul în domeniul sănătății să poată integra mai ușor aceste date;

- Este important de avut în vedere că, în cazurile în care platforma permite afișarea datelor corespunzătoare, este necesară verificarea frecvenței cu care pacientul schimbă setul de infuzie; efectuarea acestei manevre la 48 - 72 ore asigură un flux de insulină optim;
- Complianța pacientului la sugestiile pompei, respectiv utilizarea bolusului wizard/calculatorului de bolus. Este demonstrat că folosirea consecventă a acestei funcții aduce o îmbunătățire a hiperglicemiei postprandiale, o reducere a necesarului de corecții și, implicit, o reducere a hipoglicemiilor.[23] De aceea este important ca pacientul să fie întrebat: "Când este nevoie de o corecție, asculți întotdeauna sugestia pompei? Sau îți administrezi mai mult/mai puțin?" În funcție de răspunsul acestuia va fi ușor de apreciat ce modificări sunt indicate în setările pompei;
- Problemele întâmpinate de către pacient în funcționarea pompei sau cu setul de infuzie în perioada de la ultimul control, respectiv canule înfundate, îndoite, hipoglicemii, hiperglicemii extreme, etc.

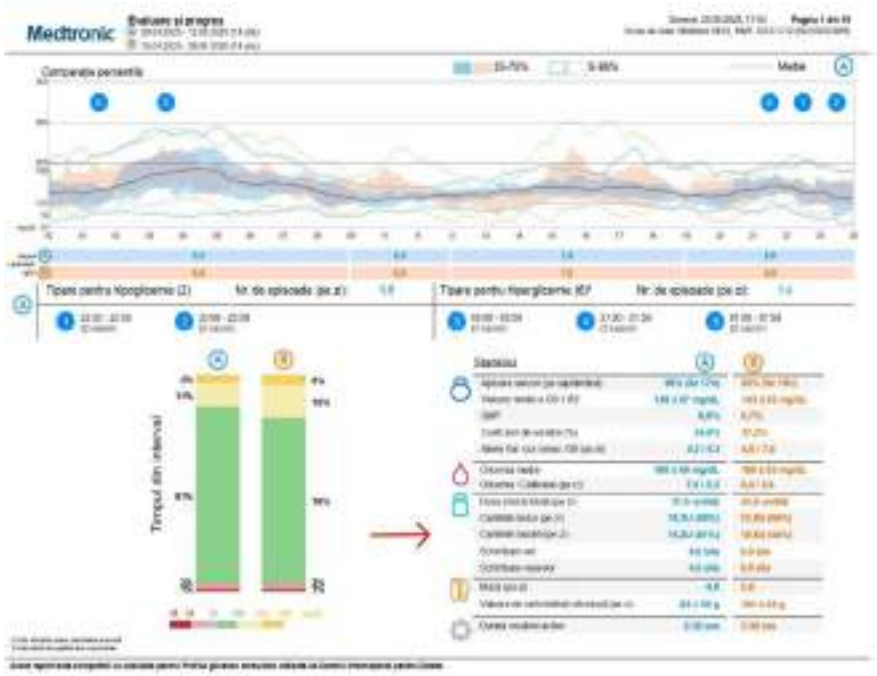


Figura 19.2.2. Raport platforma Carelink (pompa MiniMed 740G) ce permite vizualizarea sistematizată a livrării de insulină și a practicii de schimbare a setului de infuzie

În urma analizei rapoartelor de utilizare a pompelor de insulină, se pot face ajustări ale setărilor existente, acestea vizând în principal următorii parametrii:

- **Rata bazală** pe diferite intervale orare - se urmăresc glicemiile nocturne și intervalele interprandiale, fără corecții administrate. Este necesar să se ajusteze rata bazală cu 1-2 ore înainte de intervalul țintit, pentru ca modificarea să fie suficientă și eficientă (ex: pentru a preveni o creștere a glicemiei de la ora 3 AM, se recomandă o creștere ușoară a ratei bazale începând cu ora 1-2 AM). Ajustarea pe perioada zilei se realizează cel mai corect prin proba postului, respectiv evitarea unei mese și, implicit, a unui bolus de masă sau corecție pe perioada vizată, pentru a vizualiza exclusiv efectul livrării ratei bazale;
- **Raportul insulină-carbohidrați** - se urmărește vârful glicemiei postprandiale și revenirea glicemiei la valoarea de pornire, preprandială. Acest indicator este invers proporțional cu

insulina livrată, respectiv dacă se dorește o doză mai mare de insulină trebuie să se reducă acest parametru. Este recomandat să se facă ajustări cu 10-15% din valoarea de ajustat;

- **Factorul de corecție/sensibilitate la insulină** - se urmărește impactul la 2-3 ore după corecțiile administrate, în special după epuizarea efectului bolusului prandial. Și acest factor este invers proporțional cu doza de insulină (acesta trebuie redus pentru a livra o cantitate mai mare de insulină). Nu se recomandă modificări cu mai mult de 10-15% din valoarea prezentă. Dacă răspunsul glicemic nu este optim, pacientul va fi instruit să realizeze o ajustare suplimentară de încă 10%, după o săptămână. Această abordare permite pacientului să se familiarizeze treptat cu ajustările fine, evitând variații mari ale dozelor de insulină;
- **Durata de acțiune a insulinei** - această valoare se actualizează în situațiile în care se modifică preparatul de insulină utilizat de pacient. De asemenea, este necesară ajustarea acesteia în cazul în care pacientul raportează situații precum: "Pompa îmi spune mereu că mai am insulină activă, dar glicemia mea întotdeauna crește în această situație" – altfel spus, aceasta reflectă faptul că durata reală de acțiune a insulinei este mai scurtă decât cea configurată în pompă;
- **Intervalul glicemic țintă/valoarea țintă a glicemiei** poate necesita ajustări când se optează inițial pentru o valoare țintă mai ridicată, de exemplu 120-140 mg/dL, din considerente de siguranță (la copii mici, pacienți cu valori inițiale crescute ale HbA1c, episoade frecvente de hipoglicemie sau complicații/comorbidități). La aproximativ 6 luni de la inițierea terapiei cu pompă de insulină, dacă valoarea HbA1c a coborât progresiv, și nu s-au înregistrat hipoglicemii semnificative, intervalul țintă poate fi ajustat treptat spre 100 - 130 mg/dL;
- Setările pentu **rata bazală maximă** și **bolusul maxim**, care funcționează ca "frâne" de siguranță ale pompei, trebuie ajustate corespunzător, în contextul unor modificări progresive ale necesarului insulinic, în special în cazul copiilor.

În plus, la pacientul tratat prin terapie cu pompă de insulină, este recomandată prescrierea anuală a unui pen cu insulină bazală, pentru eventualele situații de defectare a dispozitivului. De asemenea, chiar dacă terapia cu pompă se asociază cu un procent mai mic de hipoglicemii, nu trebuie omisă recomandarea tratamentului de urgență al hipoglicemiei severe, respectiv glucagonul.

19.2.6. Limitele terapiei cu pompă de insulină

Terapia cu pompă de insulină are o multitudine de beneficii, dar prezintă și limite, și anume, menținerea patenței setului de infuzie, fie că vorbim despre pompele fără fir (patch pumps), fie despre pompele cu tubulatură vizibilă la exterior. Setul de infuzie (cateterul și, respectiv, canula) este denumit, din acest motiv, "călcâiul lui Ahile",[23] ca urmare a fenomenelor de întrerupere a livrării de insulină prin obstrucția, cudarea acestuia sau a prezenței microocluziilor („silent oclussions"). Acești factori declanșatori stau la baza apariției cetoacidozei mai frecvent decât în terapia insulinică bazal-bolus, chiar și la pacienți corect echilibrați metabolic. Acest risc crescut se datorează utilizării exclusive de insulină cu acțiune rapidă în pompe, ceea ce face ca întreruperea livrării de insulină sau oprirea pompei pentru mai mult de 2 ore să favorizeze inițierea formării de corpi cetonici.[24,25]

Fenomenul de cudare a canulei este mai frecvent întâlnit la canulele cu inserție la 90° la copii sau adulți cu țesut adipos subcutanat slab reprezentat sau cu o masă musculară bine dezvoltată. Acesta poate fi recunoscut prin prezența hiperglicemiei ce nu răspunde la corecțiile administrate prin pompă, sau prin apariția unui mesaj specific pe ecranul pompei ce semnalizează prezența unei obstrucții și recomandă schimbarea setului de infuzie.[26] Această problemă poate fi rezolvată prin folosirea unor seturi de infuzie cu unghi de inserție mai mic, la 30-45°, a unor seturi de infuzie cu canula de oțel inoxidabil (cele mai multe canule sunt din teflon), și prin schimbarea la 48-72 ore a setului de infuzie. O valoare crescută a corpilor cetonici la nivel capilar peste 1-1,5 mmol/L sau răspunsul prompt de scădere a glicemiei după administrarea unei corecții cu pen-ul, trebuie să determine pacientul să

înlocuiască setul de infuzie. Pentru detectarea rapidă a cetoacidozei și intervenția promptă, înainte de a ajunge la spital, este recomandat ca orice pacient cu pompă să dispună de teste pentru determinarea corpilor cetonici, de preferat din sânge capilar.

Figura 19.2.3. evidențiază graficul generat de senzorul de monitorizare glicemică în cazul unui pacient cu DZ1, recent inițiat în terapia cu pompă de insulină. În cursul nopții acesta a început să prezinte hiperglicemie persistentă, pentru care a administrat numeroase bolusuri de corecție și a schimbat de cinci ori setul de infuzie. Cu toate acestea, pacientul a utilizat de fiecare dată aceeași zonă, respectiv abdomenul, unde țesutul subcutanat era slab reprezentat. De fiecare dată, canula extrasă prezenta semne de îndoire. Testarea corpilor cetonici urinari a demonstrat un rezultat intens pozitiv (Figura 19.2.4.) sugerând iminența cetoacidozei. Valorile glicemiei au început să scadă abia după administrarea de corecții de insulină cu pen-ul și schimbarea amplasării canulei într-o zonă cu țesut adipos mai bine reprezentat (în acest caz, pe brat).

Figura 19.2.3. Grafic sistem avansat hibrid cu buclă închisă (MiniMed 780 G) ce evidențiază hiperglicemia generată de îndoirea canulei

Figura 19.2.4. Rezultat intens pozitiv la testarea corpilor cetonici urinari în contextul întreruperii livrării de insulină, ca urmare a canulei îndoite

Fenomenele cutanate, respectiv alergodermia, reacțiile iritative locale, pot fi întâlnite și în terapia cu pompă, dar cu o frecvență mai redusă decât în cazul senzorilor de monitorizare glicemică continuă, posibil și ca urmare a duratei scurte de utilizare comparativ cu sistemele de monitorizare a glicemiei.[27,28] De notat posibilitatea apariției de zone cicatriceale, hiperpigmentate sau de infecții la locul de amplasare, de cele mai multe ori cu Stapyilococcus aureus.[29] Cea mai importantă recomandare în prevenirea acestor situații este tocmai inspectarea la fiecare vizită medicală a locurilor de amplasare a dispozitivelor medicale și educația terapeutică.

Schimbarea regulată a locului de inserție a setului de infuzie este la fel de importantă precum alternarea locului de injectare cu penul. Apariția lipohipertrofiei sau a lipoatrofiei insulinice rămâne posibilă și în cazul terapiei cu pompă de insulină.

19.2.7. Situații speciale în terapia cu pompă de insulină

Călătoria cu avionul este o situație ce poate interfera cu terapia insulinică administrată cu pompa, indiferent de tipul pompei. Studiile au demonstrat că scăderea presiunii atmosferice în timpul decolării determină formarea de bule de aer și creșterea în volum a celor deja existente prin umplerea defectuoasă a rezervorului de insulină, generând astfel livrarea de insulină în cantități variabile, 0,6 – 1,0 unități.[30] În timpul coborârii (prin creșterea presiunii atmosferice) apare dizolvarea bulelor de aer formate anterior, cu sucțiunea insulinei de la nivelul canulei și reducerea livrării periferice de insulină. Trebuie subliniat, de asemenea, că în cazul unei decompresiuni rapide, pot fi livrate prin acest mecanism până la 5 unități de insulină, același efect putând apărea și la umplerea incorectă a rezervorului de insulină, cu evacuarea incompletă a bulelor de aer. Pentru a preveni acest fenomen ce poartă denumirea de "hipoglicemia de la ridicarea bagajului" ("baggage claim low"), trebuie respectată în primul rând procedura corectă de umplere a rezervorului. În plus, în timpul decolării, se recomandă deconectarea de la corp a setului de infuzie, similar procedurii urmate în timpul dușului. La atingerea altitudinii de zbor, pacientul se poate reconecta la setul de infuzie, după ce a evacuat bulele de aer vizibile pe tubulatură. Pentru pacienții ce poartă pompe patch, se recomandă suspendarea pompei la decolare timp de 1 oră și apoi repornirea acesteia, în funcție de valorile glicemice.

Pompele și sistemele de monitorizare a glicemiei nu trebuie expuse la raze X, de aceea este necesar ca pacienții să prezinte la aeroport un document din care să reiasă că sunt purtători de dispozitive vulnerabile la raze X. Aceeași precauție trebuie respectată în cazul efectuării unei radiografii (pompa nu intră în camera examinării sau trebuie acoperită cu un câmp protector). La examinările CT sau RMN pompa trebuie îndepărtată înainte de examinare.

Defectarea pompei și necesitatea reluării terapiei cu penul este o situație pentru care pacienții au nevoie de instruire din timp. Este necesar ca aceștia să aibă în permanență la dispoziție un pen cu insulina rapidă pe care o folosesc în pompă și un pen cu insulină bazală, pentru reluarea temporară a terapiei bazal-bolus. Din momentul defectării pompei, administrarea insulinei bazale trebuie reluată fără întârziere, împreună cu schema completă bazal-bolus, pentru a avea continuitate în controlul glicemic și pentru prevenția cetoacidozei. Este recomandat ca pacienții să dispună în permanență de 1-2 pen-uri de insulină bazală în termen de valabilitate, iar noțiunile de educație terapeutică pentru aceste situații trebuie rediscutate minim la 1-2 ani.

La primirea pompei noi de insulină, funcționale, pacientul poate relua terapia cu pompă, dar este esențial să țină cont de ora la care a fost administrată ultima doză de insulină bazală. Dacă de la acea doză, sunt mai puțin de 8-12 ore, se va stabili o livrare mai redusă de insulină (rata bazală temporară va fi redusă cu 50% pentru intervalul de ore rămas până la atingerea celor 12 ore de la ultima administrare de insulină bazală).

Terapia cu pompă în sarcină prezintă anumite particularități, dintre care cea esențială este alegerea momentului inițierii. În cazul pompelor convenționale, tranziția de la schema bazal-bolus la

terapia prin infuzie subcutanată continuă este ideal să aibă loc anterior concepției, în etapa de planificare a sarcini. Tranziția către această terapie necesită timp pentru asimilarea educației terapeutice și ajustarea setărilor, iar procesul poate fi însoțit de o variabilitate glicemică temporară, înaintea de obținerea echilibrului metabolic dorit.

Pentru a menține valorile glicemiei în intervalul glicemic țintă corespunzător sarcinii (63-140 mg/dL)[31] este esențial ca valoarea prag de declanșare a alertelor senzorului, atât pentru hiperglicemie, cât și pentru hipoglicemie, să fie ajustată la prima consultație din cursul sarcinii. Astfel, se recomandă ca alerta pentru hiperglicemie să fie activată la valori prag de 135-140 mg/dl, pentru a permite gravidei intervenția precoce de corectare a hiperglicemiei. Setarea alertei pentru hipoglicemie se va face în general la valori de 65-70 mg/dl, în urma unei decizii comune medic-pacientă, ținând cont de particularitățile clinice, inclusiv de nivelul de anxietate generat de hipoglicemie și de prezența hipoglicemiilor neresimțite clinic. Sistemele care suspendă livrarea insulinei la predicția hipoglicemiei acționează anticipativ și întrerup administrarea ratei bazale atunci când valoarea glucozei din senzor este cu până la 70 mg/dl peste pragul setat, dacă se estimează că în următoarele 30 minute aceasta va coborî sub nivelul de siguranță. Pragul de activare și ținta glicemică se vor ajusta individual.

Pentru a evalua corect atingerea țintei glicemice specifice sarcinii, este necesară ajustarea limitelor standard ale raportului AGP (Ambulatory Glucose Profile) din platforma de descărcare a senzorului. Astfel intervalul de referință se va modifica la 63-140 mg/dl, de la 70-180 mg/dl. Se va avea permanent în vedere faptul că pe parcursul sarcinii gravida trebuie să petreacă cel puțin 70% din timp în acest interval glicemic pentru o bună evoluție a sarcinii și fătului.[31]

Locul amplasării setului de infuzie trebuie adaptat vârstei sarcinii. Astfel, abdomenul va fi mai dificil de utilizat pentru setul de infuzie începând cu lunile 6-7 de sarcină, ca urmare a creșterii volumului uterului și reducerii grosimii țesutului subcutanat în unele zone ale peretelui abdominal. De la acest termen, pot fi încă folosite pe abdomen seturi de infuzie cu inserție la 30-45° si vor fi folosite cu predilecție brațele, coapsele și fesele. Este recomandată adoptarea regulii de înlocuire a setului de infuzie la 2 zile, mai ales în ultimul trimestru de sarcină, pentru o calitate optimă a livrării de insulină. Testarea corpilor cetonici nu trebuie omisă, fiind cu atât mai importantă în timpul sarcinii, pentru a decela cauza hiperglicemiei.

Generația nouă a sistemelor de pompă de insulină hibride cu buclă închisă va face însă mult mai facilă abordarea sarcinii la gravida insulinotratată intensiv, atât din punct de vedere al efortului de învățare și adaptare al gravidei, cât și al obținerii și menținerii în siguranță a intervalului glicemic strict necesar pe perioada sarcinii.[32]

Bibliografie:

1. Ştefan A-G, Mitrea A, Vladu IM, Clenciu D, Moţa E, Moţa M, Ionescu-Tîrgovişte C. The fascinating history of insulin. RJDNMD [Internet]. 2022 Nov.25; 29(4): 485-490. doi:10.46389/rjd-2022-1271

2. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. The DCCT Research Group. Diabetes Care. 1987 Jan-Feb;10(1):1-19. doi: 10.2337/diacare.10.1.1.

3. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care* 1 January 2025; 48 (Supplement_1): S146–S166. doi:10.2337/dc25-S007

4. Selam JL. Evolution of diabetes insulin delivery devices. J Diabetes Sci Technol. 2010 May 1;4(3):505-13. doi: 10.1177/193229681000400302

5. Rimon MTI, Hasan MW, Hassan MF, Cesmeci S. Advancements in Insulin Pumps: A Comprehensive Exploration of Insulin Pump Systems, Technologies, and Future Directions. Pharmaceutics. 2024 Jul 15;16(7):944. doi: 10.3390/pharmaceutics16070944

6. Huo L, Deng W, Lan L, Li W, Shaw JE, Magliano DJ, Ji L. Real-World Application of Insulin Pump Therapy Among Patients With Type 1 Diabetes in China: A Cross-Sectional Study. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Jun 10;13:891718. doi:10.3389/fendo.2022.891718
7. Benkhadra K, Alahdab F, Tamhane SU, McCoy RG, Prokop LJ, Murad MH. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2017 Jan;55(1):77-84. doi: 10.1007/s12020-016-1039-x
8. Sherr JL, Hermann JM, Campbell F, Foster NC, Hofer SE, Allgrove J, Maahs DM, Kapellen TM, Holman N, Tamborlane WV, Holl RW, Beck RW, Warner JT; T1D Exchange Clinic Network, the DPV Initiative, and the National Paediatric Diabetes Audit and the Royal College of Paediatrics and Child Health registries. Use of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes and its impact on metabolic control: comparison of results from three large, transatlantic paediatric registries. Diabetologia. 2016 Jan;59(1):87-91. doi: 10.1007/s00125-015-3790-6
9. Haidar A, Legault L, Raffray M, Gouchie-Provencher N, Jacobs PG, El-Fathi A, Rutkowski J, Messier V, Rabasa-Lhoret R. Comparison Between Closed-Loop Insulin Delivery System (the Artificial Pancreas) and Sensor-Augmented Pump Therapy: A Randomized-Controlled Crossover Trial. Diabetes Technol Ther. 2021 Mar;23(3):168-174. doi:10.1089/dia.2020.0365
10. Grunberger G, Sherr J, Allende M, Blevins T, Bode B, Handelsman Y, Hellman R, Lajara R, Roberts VL, Rodbard D, Stec C, Unger J. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: The Use of Advanced Technology in the Management of Persons With Diabetes Mellitus. Endocr Pract. 2021 Jun;27(6):505-537. doi:10.1016/j.eprac.2021.04.008
11. Sherr JL, Schoelwer M, Dos Santos TJ, Reddy L, Biester T, Galderisi A, van Dyk JC, Hilliard ME, Berget C, DiMeglio LA. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes technologies: Insulin delivery. Pediatr Diabetes. 2022 Dec;23(8):1406-1431. doi:10.1111/pedi.13421
12. Chatziravdeli V, Lambrou GI, Samartzi A, Kotsalas N, Vlachou E, Komninos J, Tsartsalis AN. A Systematic Review and Meta-Analysis of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion vs. Multiple Daily Injections in Type-2 Diabetes. Medicina (Kaunas). 2023 Jan 10;59(1):141. doi: 10.3390/medicina59010141
13. Freckmann G, Buck S, Waldenmaier D, Kulzer B, Schnell O, Gelchsheimer U, Ziegler R, Heinemann L. Insulin Pump Therapy for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Evidence, Current Barriers, and New Technologies. J Diabetes Sci Technol. 2021 Jul;15(4):901-915. doi:10.1177/1932296820928100
14. Pickup JC, Reznik Y, Sutton AJ. Glycemic Control During Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Versus Multiple Daily Insulin Injections in Type 2 Diabetes: Individual Patient Data Meta-analysis and Meta-regression of Randomized Controlled Trials. Diabetes Care. 2017 May; 40(5):715-722. doi:10.2337/dc16-2201
15. Scully KJ, Marks BE, Putman MS. Advances in diabetes technology to improve the lives of people with cystic fibrosis. Diabetologia. 2024; 67(10):2143–53. doi:10.1007/s00125-024-06223-3
16. Simmons D, Thompson CF, Conroy C, Scott DJ. Use of insulin pumps in pregnancies complicated by type 2 diabetes and gestational diabetes in a multiethnic community. Diabetes Care. 2001 Dec; 24(12):2078-82. doi:10.2337/diacare.24.12.2078
17. Wang Y, Gao W, Wang XJ. Comparative effects of insulin pump and injection on gestational diabetes mellitus pregnancy outcomes and serum biomarkers. World J Clin Cases. 2024; 12(18):3378–84. doi:10.12998/wjcc.v12.i18.3378
18. Diabetes Technology Network (DTN-UK). BEST PRACTICE GUIDE: Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) A clinical guide for adult diabetes services. [Internet] [cited 2025 Jul 08] Available from: https://abcd.care/sites/default/files/BP_DTN_v13%20FINAL.pdf

19. Petrovski G, Campbell J, Pasha M, et al. Simplified Meal Announcement Versus Precise Carbohydrate Counting in Adolescents With Type 1 Diabetes Using the MiniMed 780G Advanced Hybrid Closed Loop System: A Randomized Controlled Trial Comparing Glucose Control. Diabetes Care. 2023; 46(3):544-550. doi:10.2337/dc22-1692
20. Dutta D, Mohindra R, Mahajan K, Sharma M. Performance of Fast-Acting Aspart Insulin as Compared to Aspart Insulin in Insulin Pump for Managing Type 1 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. Diabetes Metab J. 2023; 47(1):72-81. doi:10.4093/dmj.2022.0035
21. Nauck MA, Kahle-Stephan M, Lindmeyer AM, Wenzel S, Meier JJ. Prediction of Individual Basal Rate Profiles From Patient Characteristics in Type 1 Diabetes on Insulin Pump Therapy. J Diabetes Sci Technol. 2021; 15(6):1273-1281. doi:10.1177/1932296820972691
22. Lindmeyer AM, Meier JJ, Nauck MA. Patients with Type 1 Diabetes Treated with Insulin Pumps Need Widely Heterogeneous Basal Rate Profiles Ranging from Negligible to Pronounced Diurnal Variability. J Diabetes Sci Technol. 2021; 15(6):1262-1272. doi:10.1177/1932296820949939
23. Heinemann L, Krinelke L. Insulin infusion set: the Achilles heel of continuous subcutaneous insulin infusion. J Diabetes Sci Technol. 2012 Jul 1; 6(4):954-64. doi:10.1177/193229681200600429
24. Wersäll JH, Adolfsson P, Forsander G, Hanas R. Insulin pump therapy is associated with higher rates of mild diabetic ketoacidosis compared to injection therapy: A 2-year Swedish national survey of children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes. 2022 Nov; 23(7):1038-1044. doi:10.1111/pedi.13377
25. Scheen A, Castillo M, Jandrain B, Krzentowski G, Henrivaux P, Luyckx AS, Lefèbvre PJ. Metabolic alterations after a two-hour nocturnal interruption of a continuous subcutaneous insulin infusion. Diabetes Care. 1984 Jul-Aug; 7(4):338-42. doi:10.2337/diacare.7.4.338
26. Klonoff DC, Freckmann G, Heinemann L. Insulin Pump Occlusions: For Patients Who Have Been Around the (Infusion) Block. J Diabetes Sci Technol. 2017 May; 11(3):451-454. doi:10.1177/1932296817700545
27. Berg AK, Nørgaard K, Thyssen JP, Zachariae C, Hommel E, Rytter K, Svensson J. Skin Problems Associated with Insulin Pumps and Sensors in Adults with Type 1 Diabetes: A Cross-Sectional Study. Diabetes Technol Ther. 2018 Jul; 20(7):475-482. doi:10.1089/dia.2018.0088
28. von Kobyletzki LB, Ulriksdotter J, von Kobyletzki E, Mowitz M, Jendle J, Svedman C. Insulin Pump Therapy and Adverse Skin Reactions With Focus on Allergic Contact Dermatitis in Individuals Living With Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Clinical-Based Update. J Diabetes Sci Technol. 2024 Nov; 18(6):1300-1312. doi:10.1177/19322968241252613
29. Neves ALD, Martins LEG, Gabbay MAL, Pascali P, de Oliveira T, Martinazzo A, Dib SA, Casarini DE, Aredes SV, Tenorio FS, Cunha TS. Insulin infusion sets associated with adverse events: strategies for improved diabetes education. Front Med (Lausanne). 2023 Nov 29; 10:1275394. doi:10.3389/fmed.2023.1275394
30. King BR, Goss PW, Paterson MA, Crock PA, Anderson DG. Changes in altitude cause unintended insulin delivery from insulin pumps: mechanisms and implications. Diabetes Care. 2011 Sep; 34(9):1932-3. doi:10.2337/dc11-0139
31. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, Bosi E, Buckingham BA, Cefalu WT, Close KL, Cobelli C, Dassau E, DeVries JH, Donaghue KC, Dovc K, Doyle FJ 3rd, Garg S, Grunberger G, Heller S, Heinemann L, Hirsch IB, Hovorka R, Jia W, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Levine B, Mayorov A, Mathieu C, Murphy HR, Nimri R, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Rodbard D, Saboo B, Schatz D, Stoner K, Urakami T, Weinzimer SA, Phillip M. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care. 2019 Aug; 42(8):1593-1603. doi:10.2337/dci19-0028

32. Benhalima K, Jendle J, Beunen K, Ringholm L. Automated Insulin Delivery for Pregnant Women With Type 1 Diabetes: Where Do We Stand? J Diabetes Sci Technol. 2024 Nov; 18(6):1334-1345. doi:10.1177/19322968231223934

Capitolul 19.3. Sisteme de pancreas artificial

Diana Protasiewicz-Timofticiuc, Delia Reurean-Pintilei , Sorin Ioacără

19.3.1. Introducere

Dezvoltarea sistemelor de pancreas artificial (SPA) a reprezentat un progres semnificativ în managementul diabetului zaharat tip 1 (DZ1), integrând tehnologii avansate de monitorizare continuă a glucozei, pompe de livrare a insulinei și algoritmi de control automatizat. Aceste sisteme avansate, aflate într-o continuă dezvoltare, au un imens potențial de a transforma fundamental standardele terapeutice actuale, oferind posibilitatea obținerii și menținerii unui control glicemic optim, reducând semnificativ riscul de apariție sau progresie a complicațiilor acute și cronice. Cu toate acestea, adoptarea pe scară largă a acestor sisteme este limitată nu doar de factori tehnici sau economici, ci și de bariere psihologice, comportamentale și de constrângeri legate de reglementările din serviciile de sănătate.

19.3.2. Componentele unui sistem de pancreas artificial

Un sistem de pancreas artificial integrează trei componente esențiale:[1]

- Monitorizarea continuă a glucozei (CGM - Continuous Glucose Monitoring);
- Pompa de insulină cu administrare subcutanată;
- Algoritmul de control automat (software).

Aceste sisteme pot funcționa în 2 moduri:[2]

- Buclă închisă hibridă (HCL - Hybrid Closed Loop), unde bolusurile prandiale de insulină sunt administrate manual de către pacient;
- Complet automatizat (FCL - Full Closed Loop), nu necesită intervenție umană pentru administrarea bolusurilor de masă.

19.3.3. Algoritmi și modele de pompe de insulină

Literatura de specialitate menționează următorii algoritmi utilizați în SPA:[1]

- Model Predictive Control (MPC) ce poate anticipa evoluția glicemiei în baza modelelor matematice - exemplu: Cambridge CamAPS FX;[3]
- Proportional-Integral-Derivative (PID) calculează livrarea de insulină pornind de la deviația față de țintă și viteza de schimbare - exemplu: Medtronic MiniMed;
- Fuzzy Logic și integrare AI sunt sisteme emergente, integrate cu machine learning permite personalizarea progresivă a terapiei și identificarea modelelor de comportament glicemic, adaptându-se la nevoile pacientului.[4]

În general abordarea MPC este superioară PID. Sistemele ce includ inteligența artificială rulează în prezent exclusiv prin infrastructuri digitale la distanță (în cloud), ceea ce face ca accesul stabil la internet să fie indispensabil pentru funcționarea acestora.

Ultimii ani au adus inovații semnificative în domeniul SPA. Ilet Bionic Pancreas este primul SPA care solicită utilizatorului la inițializare doar greutatea corporală. Ulterior, mesele sunt anunțate doar semicantitativ, prin compararea cu aportul alimentar obișnuit (mai redus, similar sau mai crescut decât de obicei).

Tandem Mobi este în prezent cel mai mic SPA din lume, fiind controlat exclusiv printr-o aplicație oficială de telefon. Omnipod 5 reprezintă primul SPA care utilizează o pompă fără tubulatură la exterior (patch pump). Tidepool Loop reprezintă primul SPA open-source aprobat oficial de FDA.

O scurtă sumarizare a dispozitivelor SPA se regăsește în tabelul nr 19.3.1.[5-14]

Tabel 19.3.1. Sumarizare sisteme de pancreas artificial

Nr. Crt.	An	Dispozitiv	Status	Algoritm de funcționare	Referință bibliografică
1.	2016	MiniMed 670G (Medtronic)	Aprobat FDA	Hybrid Closed-Loop cu control proporțional-derivativ	[5]
2.	2019	Loop (DIY)	Neaprobat; utilizare comunitară	Open-source algoritm personalizabil	[6]
3.	2020	Control-IQ (Tandem)	Aprobat FDA	Predictiv + auto-corectiv	[7]
4.	2020	CamAPS FX (CamDiab)	Aprobat CE	Model predictiv adaptiv Android	[8]
5.	2021	OpenAPS (DIY)	Neaprobat; utilizare comunitară	Open-source algoritm adaptiv	[9]
6.	2022	DBLG1 (Diabeloop)	Aprobat CE	Cloud-based + machine learning	[10]
7.	2023	MiniMed 780G (Medtronic)	Aprobat FDA & CE	Hybrid Closed-Loop cu corective automate	[11]
8.	2024	iLet (Beta Bionics)	Aprobat FDA (insulin-only)	Closed-loop complet automatizat	[12]
9.	2025	Tidepool Loop	Aprobat FDA	Open-source autorizat în mediul iOS	[13]
10.	2025	Omnipod 5 (Insulet)	Aprobat FDA	Closed-loop și CGM integrat	[14]

19.3.4. Beneficii, limitări și soluții

SPA și-au dovedit eficiența [3, 15-18] în:

- Reducerea în medie cu 0,3–1% a HbA1c;
- Creșterea timpului petrecut în intervalul țintă (TIR) la peste 70%;
- Reducerea episoadelor de hipoglicemie severă;
- Îmbunătățirea calității vieții și a somnului pacientului, dar și a familiei.

O serie de bariere[19] au fost identificate în utilizarea acestor device-uri, acestea putând fi grupate în mai multe categorii, după cum urmează:

1. Bariere psihologice și emoționale:
- Teama de dependență față de tehnologie și de pierdere a controlului personal asupra terapiei antidiabetice;
- Anxietatea legată de erorile de sistem sau alarme false;
- Percepția negativă asupra propriei boli, ce poate fi amplificată uneori de supratehnologizarea tratamentului.
2. Bariere comportamentale:
- Burn-out-ul decizional asociat configurării sistemului, administrării bolusurilor sau interpretarea alertelor;
- Inconstanța în utilizarea senzorului, mai ales la adolescenți;
- Teama privind discriminarea;
- Nonaderența la recomandările algoritmului în contextul lipsei de încredere față de dispozitiv.
3. Bariere structurale:
- Costuri de achiziție ridicate, parțial sau deloc acoperite de sistemul național de sănătate;
- Acces inegal din motive socioeconomice și/sau logistice;
- Lipsa unei infrastructurii medicale specifice pentru inițierea și urmărirea utilizatorilor de SPA.
4. Bariere ce țin de forumurile decizionale (sistemul național de sănătate, autoritățile centrale în domeniul sănătății):

- Inerția clinică asociată lipsei de experiență cu dispozitivele medicale și tehnologia;
- Limitări privind instruirea cadrelor medicale;
- Timp limitat acordat procesului educațional și consilierii personalizate în cadrul consultațiilor;
- Lipsa ghidurilor de suport psihologic și educațional pentru utilizatorii de SPA.

Principalele soluții pentru ameliorarea limitărilor descrise anterior sunt următoarele:

- Educație personalizată, nu doar privind funcționarea dispozitivelor, ci și privind adaptarea emoțională;
- Sprijin psihologic integrat în echipa multidisciplinară de diabet;
- Programe de mentorat între utilizatori („peer support") pentru a reduce anxietatea și a încuraja autonomia;
- Abordare centrată pe pacient, dispozitive cu dimensiuni mai mici, cu mai puține intervenții manuale;
- Incluziune și echitate în accesul la dispozitive, programe naționale de suport prioritar pentru populațiile vulnerabile;
- Instruirea periodică a cadrelor medicale în utilizarea, managementul sistemelor și în gestionarea barierei psihologice a pacienților.

19.3.5. Perspective viitoare

Viitorul SPA implică mai multe aspecte:[20]

- Algoritmi auto-adaptativi cu capacitate tip "*machine learning"*;
- Sisteme complet automatizate, fără nevoia bolusurilor manuale de masă;
- Integrarea monitorizării cetonemiei pentru prevenirea cetoacidozei;
- **Pancreas artificial multi-hormonal**.

Dezvoltarea de algoritmi AI adaptativi și apariția sistemelor bihormonale compacte constituie direcții importante de cercetare în acest moment. Tranziția de la clasica administrare subcutanată la cea intraperitoneală ar putea reprezenta următorul salt major în tratamentul DZ1, oferind o absorbție mai rapidă. Cel mai recent articol al lui Danne et al. din 2025 susține această abordare ca direcție viabilă pentru viitorul SPA.[21]

O altă linie de cercetare medicală avansată se focusează pe sisteme implantabile (MailPan/PEC-Encap, ViaCyte) ce includ celule pancreatice încapsulate (Tabel 19.3.2.).[22-31]

Tabel 19.3.2. - Sisteme implantabile tip bio-pancreas cu celule beta pancreatice încapsulate

Nr. Crt.	An	Dispozitiv / Proiect	Tip sistem și mecanism	Status / Rezultate	Referință bibliografică
1.	1979–1980	Microcapsule alginat-polilizină (Perugia, Italia)	Micro-încapsulare de insule pancreatice	Testare umană experimentală; scădere HbA1c, dar răspuns limitat	[22]
2.	2014	MailPan / PEC-Encap (ViaCyte / Defymed)	Macro-încapsulare PEC-01în dispozitiv Encaptra	Studii clinice faza I/II; secreție de C-peptid detectabilă	[23, 24]
3.	2017–2021	PEC-Direct și PEC-Encap optimizat (ViaCyte + Gore)	Implant subcutanat cu membrană permeabilă	Studiu 'Practical Cure'; vascularizare îmbunătățită, tolerabilitate bună	[25, 26]
4.	2022	Macro-capsule alginat cu celule porcine	Membrană semipermeabilă, implant subcutanat fără imunosupresie	Control glicemic 200+ zile la șoareci imunocompetenți	[27, 28]

5.	2023–2024	Microcapsule alginat modificate cu CXCL12 / ECM	Micro-încapsulare imunomodulată; eliberare dirijată	Studii preclinice: reducere răspuns inflamator local	[29]
6.	2024	Cell Pouch, Beta-O_2, Encaptra avansat	Dispozitive implantabile cu vascularizare dirijată	Studii clinice de fază I; date preliminare favorabile pentru autonomie insulinică	[30, 31]

Deși provocările tehnice și de implementare sunt numeroase, beneficiile fiziologice și clinice pot depăși limitele actuale ale terapiei automatizate cu insulină, mai ales pentru pacienții cu un control metabolic precar.

19.3.6. Concluzii

SPA reprezintă un pas major în managementul modern al DZ1, oferind un control glicemic superior, reducerea apariției sau progresiei complicațiilor atât pe termen scurt, cât și pe termen lung, îmbunătățirea calității vieții, și cu potențial de creștere a speranței de viață. Extinderea accesului la aceste sisteme va fi esențială în următorii ani pentru a transforma standardul terapeutic al DZ1.

Bibliografie:

1. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, Buckingham BA, Bode BW, Tamborlane WV, Kaufman FR. Safety of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Patients With Type 1 Diabetes. JAMA. 2016 Oct 4;316(13):1407-1408. doi: 10.1001/jama.2016.11708. PMID: 27629148;
2. Boughton CK, Hovorka R. Is an artificial pancreas (closed-loop system) for Type 1 diabetes effective? Diabet Med. 2019 Mar;36(3):279-286. doi: 10.1111/dme.13816. Epub 2018 Oct 16. PMID: 30183096.
3. Kovatchev BP, Renard E. What will it take to go from insulin pumps to a closed-loop system? Diabetes Care. 2015;38(7):1031–1037
4. Dassau E, Zisser H, Harvey RA, Percival MW, Grosman B, Bevier W, Atlas E, Miller S, Nimri R, Jovanovic L, Doyle FJ 3rd. Clinical evaluation of a personalized artificial pancreas. Diabetes Care. 2013 Apr;36(4):801-9. doi: 10.2337/dc12-0948. Epub 2012 Nov 27. PMID: 23193210; PMCID: PMC3609541.
5. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, Buckingham BA, Bode BW, Tamborlane WV, Kaufman FR. Safety of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Patients With Type 1 Diabetes. JAMA. 2016 Oct 4;316(13):1407-1408. doi: 10.1001/jama.2016.11708. PMID: 27629148.
6. Lewis D. History and Perspective on DIY Closed Looping. J Diabetes Sci Technol. 2019 Jul;13(4):790-793. doi: 10.1177/1932296818808307. Epub 2018 Oct 22. PMID: 30348013; PMCID: PMC6610599.
7. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, Lum JW, Buckingham BA, Kudva YC, Laffel LM, Levy CJ, Pinsker JE, Wadwa RP, Dassau E, Doyle FJ 3rd, Anderson SM, Church MM, Dadlani V, Ekhlaspour L, Forlenza GP, Isganaitis E, Lam DW, Kollman C, Beck RW; iDCL Trial Research Group. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 2019 Oct 31;381(18):1707-1717. doi: 10.1056/NEJMoa1907863. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31618560; PMCID: PMC7076915.
8. Thabit H, Hartnell S, Allen JM, Lake A, Wilinska ME, Ruan Y, Evans ML, Coll AP, Hovorka R. Closed-loop insulin delivery in inpatients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Feb;5(2):117-124. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30280-7. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27836235.

9. Lewis D. Setting Expectations for Successful Artificial Pancreas/Hybrid Closed Loop/Automated Insulin Delivery Adoption. J Diabetes Sci Technol. 2018 Mar;12(2):533-534. doi: 10.1177/1932296817730083. Epub 2017 Sep 18. PMID: 28918653; PMCID: PMC5851217.
10. Amadou C, Franc S, Benhamou PY, Lablanche S, Huneker E, Charpentier G, Penfornis A; Diabeloop Consortium. Diabeloop DBLG1 Closed-Loop System Enables Patients With Type 1 Diabetes to Significantly Improve Their Glycemic Control in Real-Life Situations Without Serious Adverse Events: 6-Month Follow-up. Diabetes Care. 2021 Mar;44(3):844-846. doi: 10.2337/dc20-1809. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33431420.
11. Carlson AL, Sherr JL, Shulman DI, Garg SK, Pop-Busui R, Bode BW, Lilenquist DR, Brazg RL, Kaiserman KB, Kipnes MS, Thrasher JR, Reed JHC, Slover RH, Philis-Tsimikas A, Christiansen M, Grosman B, Roy A, Vella M, Jonkers RAM, Chen X, Shin J, Cordero TL, Lee SW, Rhinehart AS, Vigersky RA. Safety and Glycemic Outcomes During the MiniMed™ Advanced Hybrid Closed-Loop System Pivotal Trial in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2022 Mar;24(3):178-189. doi: 10.1089/dia.2021.0319. Epub 2021 Nov 16. PMID: 34694909; PMCID: PMC8971997.
12. Russell SJ, Beck RW, Damiano ER, El-Khatib FH, Ruedy KJ, Balliro CA, Li Z, Calhoun P, Wadwa RP, Buckingham B, Zhou K, Daniels M, Raskin P, White PC, Lynch J, Pettus J, Hirsch IB, Goland R, Buse JB, Kruger D, Mauras N, Muir A, McGill JB, Cogen F, Weissberg-Benchell J, Sherwood JS, Castellanos LE, Hillard MA, Tuffaha M, Putman MS, Sands MY, Forlenza G, Slover R, Messer LH, Cobry E, Shah VN, Polsky S, Lal R, Ekhlaspour L, Hughes MS, Basina M, Hatipoglu B, Olansky L, Bhangoo A, Forghani N, Kashmiri H, Sutton F, Choudhary A, Penn J, Jafri R, Rayas M, Escaname E, Kerr C, Favela-Prezas R, Boeder S, Trikudanathan S, Williams KM, Leibel N, Kirkman MS, Bergamo K, Klein KR, Dostou JM, Machineni S, Young LA, Diner JC, Bhan A, Jones JK, Benson M, Bird K, Englert K, Permuy J, Cossen K, Felner E, Salam M, Silverstein JM, Adamson S, Cedeno A, Meighan S, Dauber A. Multicenter, Randomized Trial of a Bionic Pancreas in Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 2022 Sep 29;387(13):1161-1172. doi: 10.1056/NEJMoa2205225. PMID: 36170500; PMCID: PMC10028490.
13. Lum JW, Bailey RJ, Barnes-Lomen V, Naranjo D, Hood KK, Lal RA, Arbiter B, Brown AS, DeSalvo DJ, Pettus J, Calhoun P, Beck RW. A Real-World Prospective Study of the Safety and Effectiveness of the Loop Open Source Automated Insulin Delivery System. Diabetes Technol Ther. 2021 May;23(5):367-375. doi: 10.1089/dia.2020.0535. Epub 2021 Apr 12. PMID: 33226840; PMCID: PMC8080906.
14. Renard E, Weinstock RS, Aleppo G, Bode BW, Brown SA, Castorino K, Hirsch IB, Kipnes MS, Laffel LM, Lal RA, Penfornis A, Riveline JP, Shah VN, Thivolet C, Ly TT; OP5-003 Research Group. Efficacy and Safety of a Tubeless AID System Compared With Pump Therapy With CGM in the Treatment of Type 1 Diabetes in Adults With Suboptimal Glycemia: A Randomized, Parallel-Group Clinical Trial. Diabetes Care. 2024 Dec 1;47(12):2248-2257. doi: 10.2337/dc24-1550. PMID: 39423118; PMCID: PMC11655411.
15. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, Joyce C, Peoples T, Perkins BA, Welsh JB, Willi SM, Wood MA; STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2010 Jul 22;363(4):311-20. doi: 10.1056/NEJMoa1002853. Epub 2010 Jun 29. Erratum in: N Engl J Med. 2010 Sep 9;363(11):1092. PMID: 20587585.
16. Breton MD, Kanapka LG, Beck RW, Ekhlaspour L, Forlenza GP, Cengiz E, Schoelwer M, Ruedy KJ, Jost E, Carria L, Emory E, Hsu LJ, Oliveri M, Kollman CC, Dokken BB, Weinzimer SA, DeBoer MD, Buckingham BA, Cherñavvsky D, Wadwa RP; iDCL Trial Research Group. A

Randomized Trial of Closed-Loop Control in Children with Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 2020 Aug 27;383(9):836-845. doi: 10.1056/NEJMoa2004736. PMID: 32846062; PMCID: PMC7920146.
17. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW, et al. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. JAMA. 2013 Sep 25;310(12):1240–1247. doi:10.1001/jama.2013.277818. PMID: 24065010
18. Barnard KD, Wysocki T, Thabit H, Evans ML, Amiel S, Heller S, Young A, Hovorka R; Angela Consortium. Psychosocial aspects of closed- and open-loop insulin delivery: closing the loop in adults with Type 1 diabetes in the home setting. Diabet Med. 2015 May;32(5):601-8. doi: 10.1111/dme.12706. Epub 2015 Feb 20. PMID: 25615888.
19. Hood KK, Ly TT, Maahs DM, et al. Barriers to artificial pancreas use. J Diabetes Sci Technol. 2025;19(2):295–304;
20. Kudva YC, Carter RE, Cobelli C, Basu R, Basu A, et al. The artificial pancreas: current status and future directions. Diabetes Technol Ther. 2018 Jun;20 Suppl 2:S2-1–S2-15. doi:10.1089/dia.2018.0040
21. Danne T, Nimri R, Phillip M. The future of AID: from subcutaneous to intraperitoneal delivery. Diabetologia. 2025;68(2):213–220;
22. Calafiore R, Luca G, Calvitti M, Neri LM, Basta G, Capitani S, Becchetti E, Brunetti P. Cellular support systems for alginate microcapsules containing islets, as composite bioartificial pancreas. Ann N Y Acad Sci. 2001 Nov;944:240-51. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03836.x. PMID: 11797673.
23. Magisson J, Sassi A, Xhema D, Kobalyan A, Gianello P, Mourer B, Tran N, Burcez CT, Bou Aoun R, Sigrist S. Safety and function of a new pre-vascularized bioartificial pancreas in an allogeneic rat model. J Tissue Eng. 2020 May 27;11:2041731420924818. doi: 10.1177/2041731420924818. PMID: 32523669; PMCID: PMC7257875.
24. Kioulaphides S, García AJ. Encapsulation and immune protection for type 1 diabetes cell therapy. Adv Drug Deliv Rev. 2024 Apr;207:115205. doi: 10.1016/j.addr.2024.115205. Epub 2024 Feb 13. PMID: 38360355; PMCID: PMC10948298.
25. Shapiro AMJ, Thompson D, Donner TW, Bellin MD, Hsueh W, Pettus J, Wilensky J, Daniels M, Wang RM, Brandon EP, Jaiman MS, Kroon EJ, D'Amour KA, Foyt HL. Insulin expression and C-peptide in type 1 diabetes subjects implanted with stem cell-derived pancreatic endoderm cells in an encapsulation device. Cell Rep Med. 2021 Dec 2;2(12):100466. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100466. PMID: 35028608; PMCID: PMC8714853.
26. Raoufinia R, Rahimi HR, Saburi E, Moghbeli M. Advances and challenges of the cell-based therapies among diabetic patients. J Transl Med. 2024 May 8;22(1):435. doi: 10.1186/s12967-024-05226-3. PMID: 38720379; PMCID: PMC11077715;
27. Ajima K, Tsuda N, Takaki T, Furusako S, Matsumoto S, Shinohara K, Yamashita Y, Amano S, Oyama C, Shimoda M. A porcine islet-encapsulation device that enables long-term discordant xenotransplantation in immunocompetent diabetic mice. Cell Rep Methods. 2022 Dec 21;3(1):100370. doi: 10.1016/j.crmeth.2022.100370. PMID: 36814843; PMCID: PMC9939365;
28. Wang Q, Huang YX, Liu L, Zhao XH, Sun Y, Mao X, Li SW. Pancreatic islet transplantation: current advances and challenges. Front Immunol. 2024 Jun 3;15:1391504. doi: 10.3389/fimmu.2024.1391504. PMID: 38887292; PMCID: PMC11180903;
29. Chen T, Yuan J, Duncanson S, Hibert ML, Kodish BC, Mylavaganam G, Maker M, Li H, Sremac M, Santosuosso M, Forbes B, Kashiwagi S, Cao J, Lei J, Thomas M, Hartono C, Sachs D, Markmann J, Sambanis A, Poznansky MC. Alginate encapsulant incorporating CXCL12 supports long-term allo- and xenoislet transplantation without systemic immune suppression. Am J Transplant. 2015 Mar;15(3):618-27. doi: 10.1111/ajt.13049. PMID: 25693473;

30. Dang HP, Chen H, Dargaville TR, Tuch BE. Cell delivery systems: Toward the next generation of cell therapies for type 1 diabetes. J Cell Mol Med. 2022 Sep;26(18):4756-4767. doi: 10.1111/jcmm.17499. Epub 2022 Aug 16. PMID: 35975353; PMCID: PMC9465194;
31. Carlsson PO, Espes D, Sedigh A, Rotem A, Zimerman B, Grinberg H, Goldman T, Barkai U, Avni Y, Westermark GT, Carlbom L, Ahlström H, Eriksson O, Olerud J, Korsgren O. Transplantation of macroencapsulated human islets within the bioartificial pancreas βAir to patients with type 1 diabetes mellitus. Am J Transplant. 2018 Jul;18(7):1735-1744. doi: 10.1111/ajt.14642. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29288549; PMCID: PMC6055594.

Capitolul 19.4. Aplicații mobile de sănătate

Alina Spinean, Simona Gălățan

19.4.1. Introducere

Aplicațiile mobile de sănătate (mobile Health) reprezintă o componentă emergentă a practicii medicale moderne, cu utilitate demonstrată în domeniul prevenției, monitorizării, tratamentului și educației în sănătate, adresându-se atât pacienților, cât si profesioniștilor din domeniul medical.[1]

Progresul tehnologic din ultimii ani a favorizat dezvoltarea și implementarea pe scara largă a aplicațiilor mobile de sănătate, cu aplicabilitate crescută în gestionarea bolilor cronice. Aceste instrumente digitale facilitează monitorizarea continuă a parametrilor metabolici si fiziologici, sprijină educația terapeutică și îmbunătățesc comunicarea între pacient și echipa medicală, toate acestea contribuind la îmbunătățirea controlului metabolic și la creșterea aderenței la tratament a pacienților.[2]

19.4.2. Definiție și clasificare

1. Aplicațiile mobile utilizate în managementul diabetului zaharat si obezității pot fi clasificate astfel:

- Aplicații de monitorizare glicemică: permit înregistrarea manuală sau automată a valorilor glicemiei, adesea prin integrarea cu dispozitive de tip glucometru sau sisteme de monitorizare continuă a glicemiei (CGM) (ex. My Sugr app/Aplicația Accu-Chek SmartGuide/Accu-Chek SmartGuide Predict app/Dexcom ONE+/Simplera™);
- Aplicaţiile de autotitrare a insulinei, jurnale electronice de glicemie şi sisteme de monitorizare continuă a glucozei conectate la smartphone-uri: acestea s-au asociat cu scăderi ale HbA1c, cu 0,3-0,8 % faţă de îngrijirea standard, pe perioade de 3–12 luni;[3] (InPen Smart Pen);
- Dispozitivele portabile multisenzor (accelerometru, giroscop, fotopletismografie) permit corelarea activităţii fizice, a duratei somnului şi a ingestiei calorice cu variaţiile glicemice și facilitează intervenţii personalizate şi reducerea evenimentelor hipoglicemice cu până la 40 %;[9]
- Aplicații pentru managementul nutrițional: oferă instrumente de calcul al micro/macronutrienților, evaluarea statusului ponderal și calculul necesarului caloric. Oferă acces la baze de date alimentare, jurnal alimentar, precum și planuri de alimentație personalizate adaptate profilului metabolic al pacientului;
- Aplicații de monitorizare a activității fizice: integrează senzori sau oferă conectivitate cu dispozitive purtabile (wearables) pentru a înregistra nivelul de activitate zilnică;
- Aplicații de suport terapeutic: includ funcționalități precum memento-uri pentru administrarea tratamentului, algoritmi de calcul al dozelor de insulină, sau ajustarea terapiei în funcție de parametrii înregistrați;
- Aplicații integrate și platforme multifuncționale**:** combină mai multe dintre funcționalitățile de mai sus într-o singură platformă, oferind o abordare holistică a managementului diabetului zaharat și obezității. Acestea integrează date privind glicemia, statusul ponderal, dieta, activitatea fizică și tratamentul, cu posibilitatea de transmitere a datelor către echipa medicală (Medtronic CareLink, Dexcom Clarity, Accu-Chek Care Platform).

2. Aplicațiile mobile utilizate în managementul si prevenţia bolilor cardiovasculare:

- Intervenţiile mHealth orientate asupra controlul tensiunii arteriale (mesaje SMS automatizate, algoritmi de ajustare a dozelor antihipertensive); acestea au fost asociate cu o scădere medie a tensiunii arteriale sistolice (TAS) de 4,2 mmHg şi a tensiunii arteriale diastolice (TAD) de 2,4 mmHg, valori care se traduc într-o reducere absolută de 10% a riscului de accident vascular cerebral (AVC) la 5 ani;[10]

- Platformele de telemonitorizare post-infarct miocardic, care trimit în cloud date despre ritm şi variabilitatea frecvenţei cardiace; acestea au demonstrat diminuarea ratei reinternărilor la 30 de zile cu 27% în comparaţie cu urmărirea convenţională;[11]
- Algoritmi de inteligenţă artificială integraţi în dispozitive portabile (ex. KardiaMobile, Apple Watch) ating o sensibilitate de 96% şi o specificitate de 94% pentru detecţia fibrilaţiei atriale, permiţând iniţierea precoce a anticoagulării.[12]

3. Aplicațiile mobile utilizate în promovarea sănătăţii mintale şi monitorizarea stresului

- Meta-analiza Firth et al. (3826 participanţi) arată că intervenţiile bazate pe aplicaţii de mindfulness/CBT mobile au un efect echivalent cu terapiile psihologice tradiţionale de intensitate scăzută;[13]
- Tehnici de biofeedback mobile care utilizează variabilitatea ritmului cardiac pentru autoreglarea stresului s-au corelat cu scăderi ale cortizolului salivar de 18% după 8 săptămâni de utilizare zilnică;[14]
- Programele digitale adresate tulburărilor de alimentaţie şi adicţiilor cresc rata abstinenţei la 12 luni cu 11% faţă de consilierea standard, prin combinaţia dintre tracking comportamental şi coaching asincron.[15]

4. Aplicațiile mobile utilizate în managementul altor patologii cronice (BPOC, insuficienţă cardiacă, artrită reumatoidă) au raportat o creştere a aderenţei la medicaţie de 15–20% prin sisteme de remindere şi feedback în timp real.[16]

Această clasificare este orientativă, multe aplicații având funcționalități multiple, dinamice, adaptate contextului clinic și preferințelor utilizatorului.

19.4.3. Utilitate clinică și beneficii

Utilizarea aplicațiilor mobile în managementul diabetului zaharat este susținută de un număr tot mai mare de studii clinice, care evidențiază impactul pozitiv asupra controlului glicemic, statusului ponderal, al aderenței terapeutice și al calității vieții pacienților.[17]

Mai multe meta-analize și studii randomizate controlate au demonstrat că utilizarea aplicațiilor mobile este asociată cu o reducere semnificativă a valorilor HbA1c, în special în cazul pacienților cu diabet zaharat de tip 2 (DZ2). O meta-analiză publicată în *JMIR mHealth and uHealth* a raportat o scădere medie a HbA1c cuprinsă între 0,5% și 0,8% la pacienții care au utilizat aplicații mobile, comparativ cu îngrijirea standard.[18]

Principalele beneficii documentate ale utilizării aplicațiilor mHealth la persoanele cu diabet zaharat includ:

- **Îmbunătățirea controlului glicemic**, prin monitorizare frecventă, feedback personalizat și ajustarea tratamentului;
- **Creșterea aderenței la tratament**, prin notificări automate și implicarea activă a pacientului;
- **Îmbunătățirea alfabetizării în sănătate**, prin conținut educațional structurat, accesibil, adaptat nivelului utilizatorului;
- **Reducerea riscului de episoade hipoglicemice**, prin avertizări și corelarea în timp real a valorilor glicemiei cu alimentația și efortul fizic;
- **Integrarea cu telemedicina** - canalele de comunicare securizate facilitează monitorizarea asincron, scad timpul până la ajustarea terapiei și susțin abordările multidisciplinare;
- **Dezvoltarea unui comportament de autogestionare susținut**, prin încurajarea auto-monitorizării și prin suportul oferit pentru luarea deciziilor;[18]
- **Eficiența economică** – meta-analizele indică reducerea costurilor directe prin diminuarea internărilor neprogramate și optimizarea vizitelor in ambulator (economii estimate de 8–15% pe pacient/an);[20]

- **Accesibilitate extinsă** - prin utilizarea mHealth se poate oferi îngrijire ghidată populațiilor din zone rurale sau cu resurse limitate, cu acces redus la servicii medicale specializate.

Beneficiile se extind și asupra echipei medicale, care poate accesa date despre evoluția parametrilor pacientului între consultații, facilitând astfel intervenții precoce și ajustarea personalizată a planului terapeutic.

Tot mai multe dovezi confirmă eficiența aplicațiilor mobile atât în rândul persoanelor cu DZ2, cât și în cazul copiilor, adolescenților și pacienților cu diabet zaharat de tip 1 (DZ1), atunci când acestea sunt integrate într-un cadru terapeutic supravegheat.

19.4.4. Considerații privind validarea și reglementarea aplicațiilor

Deși domeniul aplicațiilor mobile de sănătate a prezentat o dezvoltare rapidă, doar o parte dintre acestea îndeplinesc criterii de validare științifică și reglementare din partea autorităților competente. FDA (Food and Drug Administration) și CE (Conformité Européenne) au început să elaboreze standarde de calitate pentru clasificarea aplicațiilor ca dispozitive medicale. Este important ca medicii să recomande pacienților aplicații validate, cu dovezi clinice de eficiență și securitate a datelor.

O meta-analiză publicată de Wu și colab. (2019) în *Journal of Medical Internet Research* a inclus 21 de studii randomizate controlate (RCT) privind utilizarea aplicațiilor mobile la pacienți cu DZ2. Rezultatele au arătat o reducere semnificativă a valorilor HbA1c (în medie cu 0,49%), comparativ cu îngrijirea standard, indicând un efect clinic relevant al acestor intervenții. Impactul a fost mai pronunțat atunci când aplicațiile erau combinate cu feedback personalizat din partea profesioniștilor din sănătate.[21]

În cazul obezității, un alt studiu de referință este studiul SMART (2015), care a demonstrat că utilizarea unei aplicații mobile de monitorizare a aportului alimentar, a greutății corporale și a activității fizice a condus la o pierdere în greutate semnificativ mai mare față de grupul de control (pierderea medie de 5,4% vs. 2,2% în 6 luni). Participanții care au utilizat aplicația zilnic au avut cele mai bune rezultate, subliniind importanța implicării active și constante.[22]

Un review Cochrane (2020), care a evaluat aplicațiile mobile pentru prevenția și controlul bolilor cronice netransmisibile, a evidențiat o eficiență crescută în îmbunătățirea comportamentelor de sănătate (alimentare, activitate fizică, automonitorizare glicemică), cu un nivel ridicat de satisfacție din partea utilizatorilor. Totuși, autorii au remarcat heterogenitatea intervențiilor și lipsa unor standarde clare de calitate în designul aplicațiilor.[23]

La nivel european, studiul mHealth App Cert (2022) a încercat să definească criterii de validare clinică pentru aplicațiile destinate pacienților cu boli metabolice, punând accent pe acuratețea datelor, interoperabilitate și confidențialitatea informațiilor.[24]

În România, dovezile științifice locale sunt încă limitate, dar câteva inițiative pilot, desfășurate în centre universitare, au început să exploreze beneficiile aplicațiilor mobile în practica clinică, în special pentru pacienții cu DZ2 și obezitate. Aceste studii preliminare au arătat o tendință pozitivă privind controlul glicemic, pierderea ponderală și creșterea implicării pacientului în propriul management al bolii.[25]

Astfel, dovezile clinice actuale susțin integrarea aplicațiilor mobile în strategiile moderne de tratament și prevenție a bolilor metabolice.[26]

19.4.5. Limitări și provocări în utilizare

În ciuda potențialului major, există mai multe limite și bariere în utilizarea eficientă a aplicațiilor mHealth:

- Lipsa de interoperabilitate între aplicații și sistemele de sănătate publică;
- Probleme de confidențialitate și securitate a datelor;

- Variabilitatea alfabetizării digitale în rândul pacienților vârstnici;
- Dependența de tehnologie și risc de supramonitorizare cu impact anxiogen;
- Lipsa implicării active a medicului în interpretarea datelor generate.

19.4.6. Concluzii

Evoluția din domeniul inteligenței artificiale (IA) și al învățării automate oferă perspective promițătoare pentru dezvoltarea sistemelor de suport decizional (DSS) mobile. Aceste tehnologii avansate permit o creștere semnificativă a preciziei și capacității predictive a DSS-urilor, facilitând identificarea unor tipare subtile în datele clinice și anticiparea complicațiilor medicale înainte de manifestarea lor clinică.[27]

În paralel, creșterea interoperabilității dintre DSS, dosarele electronice de sănătate și alte platforme informatice medicale contribuie la formarea unui ecosistem digital integrat. Acest cadru tehnologic complex susține o abordare medicală personalizată și centrată pe pacient, favorizând decizii clinice informate și o coordonare îmbunătățită a îngrijirii.[28]

Pentru a maximiza beneficiile acestor instrumente, este esențială integrarea aplicațiilor mobile într-un model de îngrijire centrat pe pacient, cu supraveghere medicală activă și educație continuă.

Aplicațiile mobile de sănătate reprezintă o extensie inovatoare a îngrijirii medicale pentru persoanele cu boli metabolice precum diabetul zaharat si obezitatea.

Pentru un medic informat și un pacient motivat, acestea pot deveni instrumente valoroase în atingerea obiectivelor terapeutice. În contextul actual, în care medicina se orientează tot mai mult spre personalizare și digitalizare, integrarea tehnologiei mobile în practica clinică devine o competență esențială.

Bibliografie:

1. Silva BM, Rodrigues JJ, de la Torre Díez I, López-Coronado M, Saleem K. Mobile-health: A review of current state in 2015. J Biomed Inform. 2015 Aug;56:265-72. doi: 10.1016/j.jbi.2015.06.003. Epub 2015 Jun 11. PMID: 26071682.
2. World Health Organization. mHealth: New horizons for health through mobile technologies. Global Observatory for eHealth series - Volume 3. Geneva: WHO; 2011
3. Greenwood DA, Gee PM, Fatkin KJ, Peeples M. A systematic review of reviews evaluating technology-enabled diabetes self-management education and support. J Diabetes Sci Technol. 2017;11(5):1015-1027.
4. Bonato P. Wearable Sensors and Systems. IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine 2010; 29(3): 25–36.
5. Bashshur RL, Howell JD, Krupinski EA, Harms KM, Bashshur N, Doarn CR. The Empirical Foundations of Telemedicine Interventions in Primary Care. Telemed J E Health. 2016;22(5):342-375. doi:10.1089/tmj.2016.0045
6. Dong Q, Liu T, Liu R, Yang H, Liu C. Effectiveness of Digital Health Literacy Interventions in Older Adults: Single-Arm Meta-Analysis. J Med Internet Res. 2023;25:e48166. Published 2023 Jun 28. doi:10.2196/48166
7. Arshed M, Mahmud AB, Minhat HS, Ying LP, Umer MF. Effectiveness of mHealth Interventions in Medication Adherence among Patients with Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. Diseases. 2023;11(1):41. Published 2023 Mar 1. doi:10.3390/diseases11010041
8. Can Hou, Ben Carter, Jonathan Hewitt, Trevor Francisa, Sharon Mayor; Do Mobile Phone Applications Improve Glycemic Control (HbA1c) in the Self-management of Diabetes? A Systematic Review, Meta-analysis, and GRADE of 14 Randomized Trials. Diabetes Care 1 November 2016; 39 (11): 2089–2095. https://doi.org/10.2337/dc16-0346

9. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, et al. Continuous Glucose Monitoring Versus Usual Care in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Multiple Daily Insulin Injections: A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2017;167(6):365-374. doi:10.7326/M16-2855
10. Chow CK, Redfern J, Hillis GS, et al. Effect of Lifestyle-Focused Text Messaging on Risk Factor Modification in Patients With Coronary Heart Disease: A Randomized Clinical Trial [published correction appears in JAMA. 2016 Mar 8;315(10):1057. doi: 10.1001/jama.2016.0809.]. JAMA.2015;314(12):1255-1263. doi:10.1001/jama.2015.10945
11. Islam, S. M. S., & Maddison, R. (2021). Digital health approaches for cardiovascular diseases prevention and management: lessons from preliminary studies. mHealth, 7, 41. https://doi.org/10.21037/mHealth-2020-6
12. Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, et al. Large-scale assessment of a smartwatch to identify atrial fibrillation. N Engl J Med. 2019;381:1909-1917.
13. Firth J, Torous J, Nicholas J, et al. The efficacy of smartphone-based mental health interventions for depressive symptoms: a meta-analysis of randomized controlled trials. World Psychiatry. 2017;16(3):287-298. doi:10.1002/wps.20472
14. Goessl VC, Curtiss JE, Hofmann SG. The effect of heart rate variability biofeedback training on stress and anxiety: a meta-analysis. Psychol Med. 2017;47(15):2578-2586. doi:10.1017/S0033291717001003
15. Linardon J, Fuller-Tyszkiewicz M. Attrition and adherence in smartphone-delivered interventions for mental health problems: A systematic and meta-analytic review. J Consult Clin Psychol. 2020;88(1):1-13. doi:10.1037/ccp0000459
16. Badawy SM, Kuhns LM. Text messaging and mobile apps as interventions to improve adherence in chronic disease. JMIR mHealth uHealth. 2017;5(4):e100.
17. Can Hou, Ben Carter, Jonathan Hewitt, Trevor Francisa, Sharon Mayor; Do Mobile Phone Applications Improve Glycemic Control (HbA1c) in the Self-management of Diabetes? A Systematic Review, Meta-analysis, and GRADE of 14 Randomized Trials. Diabetes Care 1 November 2016; 39 (11): 2089–2095. https://doi.org/10.2337/dc16-0346
18. Marcolino MS, Oliveira JAQ, D'Agostino M, Ribeiro AL, Alkmim MBM, Novillo-Ortiz D. The Impact of mHealth Interventions: Systematic Review of Systematic Reviews. JMIR Mhealth Uhealth. 2018;6(1):e23.
19. Ulfa M, Setyonugroho W, Lestari T, Widiasih E, Nguyen Quoc A. Nutrition-Related Mobile Application for Daily Dietary Self-Monitoring. J Nutr Metab. 2022;2022:2476367. Published 2022 Aug 30. doi:10.1155/2022/2476367
20. Iribarren SJ, Cato K, Falzon L, Stone PW. What is the economic evidence for mHealth? A systematic review of economic evaluations of mHealth solutions. PLoS One. 2017;12(2):e0170581. Published 2017 Feb 2. doi:10.1371/journal.pone.0170581
21. Hou C, Xu Q, Diao S, Hewitt J, Li J, Carter B. Mobile phone applications and self-management of diabetes: A systematic review with meta-analysis, meta-regression of 21 randomized trials and GRADE. Diabetes Obes Metab. 2018 Aug;20(8):2009-2013. doi: 10.1111/dom.13307. Epub 2018 May 3. PMID: 29582538.
22. Burke LE, Styn MA, Sereika SM, Conroy MB, Ye L, Glanz K, Sevick MA, Ewing LJ. Using mHealth technology to enhance self-monitoring for weight loss: a randomized trial. Am J Prev Med. 2012 Jul;43(1):20-6. doi: 10.1016/j.amepre.2012.03.016. PMID: 22704741; PMCID: PMC3563396
23. Byambasuren O, Beller E, Glasziou P. Mobile phone apps to support lifestyle modifications for the prevention and management of chronic diseases: a systematic review and meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2020; Issue 5. Art. No.: CD012900. doi:10.1002/14651858.CD012900.pub2

24. Krick T, Huter K, Domhoff D, Schmidt A, Rothgang H, Wolf-Ostermann K. mHealth App Certification—A European approach to validate mobile health applications. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(3):1270. doi:10.3390/ijerph19031270
25. Spinean A, Mladin A, Carniciu S, Stănescu AMA, Serafinceanu C. Emerging Methods for Integrative Management of Chronic Diseases: Utilizing mHealth Apps for Lifestyle Interventions. Nutrients. 2025 Apr 29;17(9):1506. doi: 10.3390/nu17091506. PMID: 40362815; PMCID: PMC12073260
26. Can Hou, Ben Carter, Jonathan Hewitt, Trevor Francisa, Sharon Mayor; Do Mobile Phone Applications Improve Glycemic Control (HbA1c) in the Self-management of Diabetes? A Systematic Review, Meta-analysis, and GRADE of 14 Randomized Trials. Diabetes Care 1 November 2016; 39 (11): 2089–2095. https://doi.org/10.2337/dc16-0346
27. Fei Jiang, Yong Jiang, Hui Zhi, Yi Dong, Hao Li, Sufeng Ma, Yilong Wang, Qiang Dong, Haipeng Shen, Yongjun Wang - Artificial intelligence in healthcare: past, present and future: Stroke and Vascular Neurology 2017;2:. https://doi.org/10.1136/svn-2017-000101
28. Bhatt P, Liu J, Gong Y, Wang J, Guo Y. Emerging Artificial Intelligence-Empowered mHealth: Scoping Review. JMIR Mhealth Uhealth. 2022;10(6):e35053. Published 2022 Jun 9. doi:10.2196/35053

Secțiunea 20. Complicații Acute

Capitolul 20.1. Cetoacidoza diabetică

Alin Albai

20.1.1. Definiţie

Cetoacidoza diabetică (CAD) este o complicaţie acută metabolică a diabetului zaharat (DZ), definită prin triada hiperglicemie, hipercetonemie şi acidoză.

Cetoza reprezintă o stare premergătoare CAD, caracterizată prin hiperglicemie și hipercetonemie. Acidoza lipsește, pH-ul arterial fiind normal sau doar ușor scăzut (>7,30).

20.1.2. Epidemiologie

Incidența reală a CAD nu este cunoscută. Se estimează că aceasta ar fi de 4,6-8 episoade la 1.000 de pacienți cu DZ. CAD este prezentă la 4-9% dintre pacienții internați în spital, având principalul diagnostic DZ.

DZ tip 1 este răspunzător pentru 66% dintre toate cazurile de CAD. Cei mai mulți pacienți au vârsta cuprinsă între 18 și 44 ani (56%) și între 45 și 65 ani (24%).[1,2]

20.1.3. Patogenză

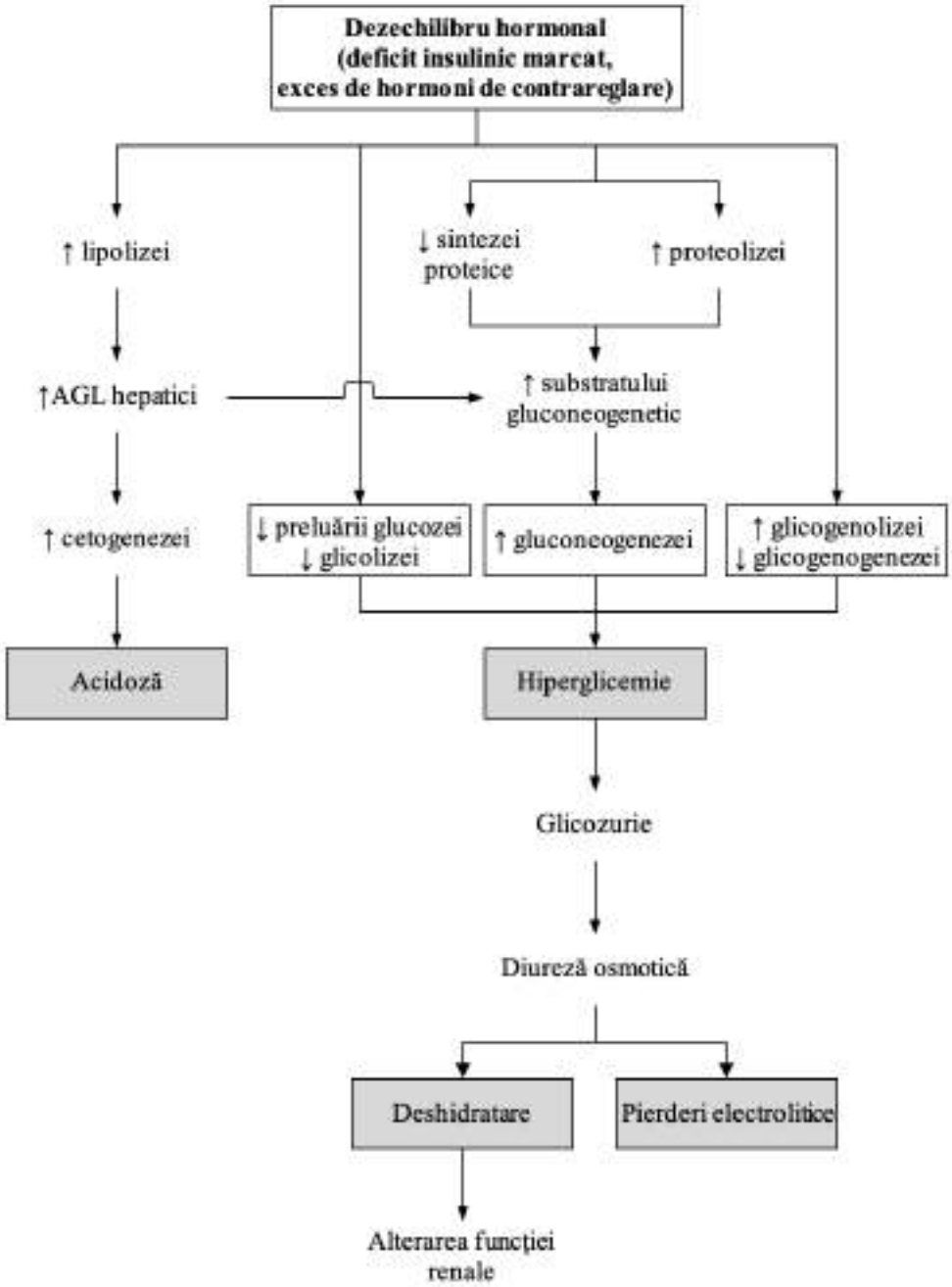
CAD este consecința unui *dezechilibru hormonal* marcat, reprezentat de un deficit sever de insulină (absolut, în DZ tip 1, sau relativ, în alte tipuri de DZ), însoțit de creșterea concentrației hormonilor de contrareglare (catecolamine, cortizol, glucagon, hormon de creștere).[3]

Informațiile despre patogeneza CAD provin din studierea pacienților cu DZ tip 1, la care tratamentul insulinic a fost întrerupt brusc. Consecutiv este stimulată lipaza hormonosensibilă din țesutul adipos, sub acțiunea proteinkinazei. Creșterea activității lipazei tisulare cu supraproducția de acizi grași liberi (AGL) joacă un rol cheie în cetogeneză prin supresia glicolizei prin inhibarea enzimelor sale cheie (hexokinaza, fosfofructokinaza și piruvatkinaza), supresia piruvatdehidrogenazei, precum și creșterea producției de acil-CoA, care inhibă citrat sintetaza (enzimă ce intervine în prima etapă a ciclului Krebs), determină hiperlipidemie (prin sinteza unor cantități mari de trigliceride) și crește β-oxidarea AGL (cu formarea de corpi cetonici).[4]

Tot mai multe date sugerează faptul că în CAD există un status proinflamator și procoagulant, caracterizat prin creșterea concentrațiilor serice ale citokinelor proinflamatorii (TNFα, IL-1β, IL-6, IL-8), proteinei C reactive, speciilor reactive ale oxigenului, inhibitorului-1 al activatorului plasminogenului (PAI-1) și AGL, în absența unei infecții evidente sau a patologiei cardiovasculare.[5]

20.1.4. Fiziopatologie

Dezechilibrul hormonal are numeroase consecințe asupra metabolismelor glucidic, lipidic, proteic, hidro-electrolitic și acido-bazic. Principalele perturbări fiziopatologice întâlnite în CAD sunt reprezentate în Figura 20.1.1.



Legendă: AGL=acizi grași liberi.

Figura 20.1.1. Principalele anomalii fiziopatologice din CAD

20.1.4.1. Metabolismul glucidic

Ca o consecință a deficitului insulinic și a creșterii secreției de glucagon și catecolamine, metabolismul glucidic suferă alterări ale mai multor căi metabolice importante:

- scade sinteza glicogenului, secundar reducerii activității glicogensintetazei (consecință a deficitului insulinic);
- glicogenoliza este accelerată și glicogenul este transformat în glucozo-1-fosfat, ca o consecință a stimulării glicogenfosforilazei prin intermediul receptorilor β-adrenergici și a AMPc;
- glicoliza este supresată prin inhibiția enzimelor sale cheie (hexokinaza, fosfofructokinaza și piruvatkinaza), precum și a piruvatdehidrogenazei, de către AGL;
- scade utilizarea glucozei în țesuturile periferice, ca o consecință a deficitului insulinic;

- gluconeogeneza este stimulată prin activarea a 4 enzime (piruvatcarboxilaza, fosfoenolpiruvat carboxikinaza, fructozo-1,6-bifosfataza și glucozo-6-fosfataza), ce are loc atunci când raportul glucagon/insulină este crescut.

20.1.4.2. Metabolismul lipidic și formarea de corpi cetonici

Perturbările hormonale din CAD favorizează lipoliza, sub acțiunea lipazei hormonosensibile, rezultând glicerol și AGL. Glicerolul este un substrat pentru gluconeogeneză. AGL sunt supuși β-oxidării hepatice, sub acțiunea predominant a glucagonului, rezultând corpii cetonici (în special 3-β-hidroxibutirat, dar și acetoacetat sau acetonă), ce reprezintă o sursă de energie în condițiile utilizării defectuoase a glucozei. Acetona se elimină prin respirație, iar ceilalți doi corpi cetonici se excretă urinar, determinând cetonurie.

20.1.4.3. Metabolismul proteinelor și al aminoacizilor

O caracteristică a CAD este balanța negativă a azotului. Deficitul de insulină are drept consecință pierderea a 9-12 grame de azot pe zi, acesta refăcându-se lent după restabilirea echilibrului metabolic. În caz de CAD secundară întreruperii insulinoterapiei în DZ tip 1, scade concentrația aminoacizilor gluconeogenici (glutamină, alanină, treonină, serină, acid glutamic și serină) și crește cea a aminoacizilor cetogenici (leucină, izoleucină, valină). Aceste modificări sunt consecința creșterii proteolizei și scăderii sintezei de proteine.

20.1.4.4. Metabolismul hidro-electrolitic

Pacienții cu CAD prezintă anomalii hidro-electrolitice importante, secundare deficitului insulinic, hiperglicemiei și hipercetonemiei. Hiperglicemia este însoțită de glicozurie. Prezența glucozei în urină împiedică reabsorbția clorurii de sodiu și a apei în tubii proximali și ansa lui Henle, având drept consecință pierderea urinară a apei și a unor electroliți (Na^+, K^+ etc.). Deficitul insulinic favorizează și el pierderile urinare de apă, Na^+, K^+ și săruri de amoniu. Alți factori responsabili pentru deshidratare sunt vărsăturile și aportul hidric insuficient. Deshidratarea este inițial extracelulară, devenind ulterior globală (prin ieșirea apei din celule). Dacă nu este corectată, ea determină alterarea funcției renale și hipoperfuzie tisulară cu acidoză lactică.

Ieșirea apei din celule atrage după sine și ieșirea K^+ în spațiul extracelular, acesta fiind eliminat parțial în urină. Reintrarea cationului în celule este împiedicată de deficitul insulinic, consecutiv căruia ATP-aza Na^+-K^+ membranară este inhibată. Procesul este amplificat de acidoză și de catabolismul proteic intracelular. Prin urmare, pacienții cu CAD au un capital total al K^+ redus, chiar dacă nivelul seric al electrolitului este normal. O altă anomalie electrolitică este hiponatremia diluțională, consecutivă ieșirii apei din celule în contextul hiperosmolarității.[6,7]

CAD se caracterizează, deci, prin deficite hidrice și electrolitice importante. Acestea sunt sintetizate în Tabelul 20.1.1.

Tabelul 20.1.1. Deficitele hidro-electrolitice din CAD

Apă/Electrolit	**Deficit**
Apă (ml/kg)	100
Na^+ (mmol/kg)	7-10
Cl^- (mmol/kg)	3-5
K^+ (mmol/kg)	3-5
PO_4^{2-} (mmol/kg)	≈1
Mg^{2+} (mEq/kg)	1-2
Ca^{2+} (mEq/kg)	1-2

20.1.5. Circumstanțe de apariție a CAD

CAD poate surveni la un pacient cu DZ necunoscut până în acel moment, de obicei de tip 1, fiind, de fapt, evenimentul care a determinat prezentarea la medic (CAD inaugurală).

La pacienții cu DZ cunoscut se impune căutarea factorilor precipitanți ai acestei complicații metabolice. Ei sunt reprezentați de:

- afecțiuni/condiții asociate DZ: infecții (în principal urinare și respiratorii, cea mai frecventă cauză precipitantă a CAD, întâlnită la 30-62% dintre pacienți), accidente vasculare cerebrale, hematoame subdurale, infarct miocardic acut, embolie pulmonară, edem pulmonar acut, pancreatită acută, ocluzie intestinală, tromboză mezenterică, hiper- sau hipotermie, arsuri severe, traumatisme sau intervenții chirurgicale majore, sarcină;
- endocrinopatii: acromegalie, tirotoxicoză, sindrom Cushing;
- administrarea unor medicamente: betablocante, simpaticomimetice, blocante ale canalelor de calciu, diuretice, diazoxid, imunosupresoare, corticosteroizi, antipsihotice, nutriție parenterală;
- aderență scăzută la insulinoterapie, favorizată și de abuzul de etanol (în cazul pacienților cu DZ tip 1);
- greșeli de injectare a insulinei, incluzând defecțiuni ale pompei sau stilourilor de insulină (în cazul pacienților cu DZ tip 1);
- tulburări de comportament alimentar, prezente în până la 30% dintre cazurile de CAD.[8,9]

20.1.6. Diagnostic

Diagnosticul CAD se bazează pe anamneză, examen fizic și, mai ales, investigații de laborator.

Anamneza poate releva întreruperea insulinoterapiei (la pacienți cu DZ tip 1 cunoscut), o scădere rapidă în greutate (mai ales în CAD inaugurală), precum și simptome sugestive pentru CAD sau prezența factorilor declanșatori.

Simptomele și semnele întâlnite sunt cu atât mai pronunțate cu cât severitatea CAD este mai mare:

- simptome cauzate de hiperglicemie (poliurie, polidipsie, fatigabilitate);
- halenă acetonemică (dată de eliminarea respiratorie a acetonei);
- tablou clinic de deshidratare (sete, uscăciunea tegumentelor și mucoaselor, hipotonia globilor oculari, oligurie, tahicardie, hipotensiune arterială);
- dispnee de tip Kussmaul (polipnee cu respirații ample), ce reprezintă un mecanism compensator al acidozei metabolice;
- tablou digestiv (inapetență, grețuri, vărsături, dureri abdominale, uneori apărare musculară ce mimează un abdomen acut chirurgical), dat de creșterea concentrației corpilor cetonici (în special a 3-β-hidroxibutiratului);
- tablou neurologic, mai frecvent la vârstnici (apatie, scăderea tonusului muscular, diminuarea reflexelor osteotendinoase, dezorientare, confuzie, foarte rar comă), generat de hiperosmolaritate, deshidratare și acidoză; menționăm că prezența comei la un pacient cu CAD impune căutarea altei cauze a acesteia (adesea un accident vascular cerebral);
- manifestări clinice sugestive pentru un factor precipitant al CAD; menționăm că, în cazul unei infecții, chiar severe, febra poate lipsi, dată fiind vasodilatația indusă de acidoză.[3,4]

Tabloul clinic ale cetozei este mult mai sărac, fiind reprezentat de simptome ale hiperglicemiei și ușoară halenă acetonemică.

Investigațiile de laborator evidențiază (la pacientul cu CAD):

- hiperglicemie cu valori în general >250 mg/dL (chiar >1000 mg/dL);
- glicozurie importantă;
- cetonemie >3 mmol/L (V.N.: <0,6 mmol/L);
- cetonurie marcată (≥2+ la testele rapide urinare);
- potasemie scăzută, normală sau crescută;

- hiponatremie diluțională: natremia scade cu aproximativ 1,6 mmol/L pentru fiecare 100 mg/dL peste valoarea normală (100 mg/dL) a glicemiei; din acest motiv, natremia se corectează după formula:

$$Na^+ \text{ corectat} = Na^+ \text{ măsurat} + 1,6 \times (\text{glicemia} - 100)/100$$

- creșterea osmolarității plasmatice și urinare; dacă osmolaritatea plasmatică nu poate fi măsurată direct, ea se va estima cu ajutorul următoarei formule:

$$\text{osmolaritate (mOsm/L)} = 2 \times Na^+ + \text{glicemia (mg/dL)}/18 + \text{ureea (mg/dL)}/6$$

- modificarea parametrilor ASTRUP (scăderea pH, a HCO_3^- seric și, compensator, a pCO_2);
- deficit anionic [$Na^+ – (Cl^- + HCO_3^-)$] ce depășește 10 mEq/L în formele ușoare și 12 mEq/l în cele severe;
- alte anomalii paraclinice: leucocitoză prin hemoconcentrație (valori >25.000/mm^3 sau deviere marcată la stânga a formulei leucocitare sugerează, însă, o infecție), creșterea ureei, creșterea amilazemiei chiar și în absența pancreatitei acute, anomalii ECG (cauzate de infarctul miocardic acut, hiper- sau hipopotasemie), modificări radiografice pulmonare (de ex., pneumonie), uroculturi sau hemoculturi pozitive, anomalii imagistice cerebrale (evidențiază un accident vascular cerebral sau prezența edemului cerebral).[10]

20.1.7. Stadializare

Încadrarea CAD într-un grad de severitate se face pe baza investigațiilor paraclinice (Tabelul 20.1.2.).[11]

Tabelul 20.1.2. Stadializarea CAD

	CAD		
	Ușoară	***Moderată***	***Severă***
pH	7,25-7,30	7,00-7,24	<7,00
HCO_3^- (mmol/l)	15-18	10-14,9	<10
Deficit anionic (mEq/l)*	>10	>12	>12
Glicemie (mg/dl)	>250	>250	>250
Corpi cetonici urinari	+	+	+
Corpi cetonici serici	+	+	+
Osmolaritate (mOsm/l)**	variabilă	variabilă	variabilă
Status mental	alert	alert/somnoros	stupor/comă

Legendă: *=calculat după formula [$Na^+ – (Cl^- + HCO_3^-)$]; **=estimată prin formula 2 x Na^+ + glicemie (mg/dL)/18 + uree (mg/dL)/6.

20.1.8. Diagnostic diferenţial

În situațiile în care pacientul este comatos, diagnosticul diferențial trebuie efectuat cu:

- coma vasculară (neurologică);
- coma hipoglicemică: este primul diagnostic ce trebuie luat în considerare la pacienții tratați cu insulină sau unele preparate noninsulinice (în special derivați de sulfoniluree); diagnosticul este stabilit în urma măsurării glicemiei, fiind sugerat de unele indicii ca debutul rapid, absența alimentației, transpirații abundente, hidratare normală, tonus muscular crescut, convulsii tonico-clonice, agitație psihomotorie etc. (de menționat că absența acestor indicii nu exclude coma hipoglicemică);
- alte come: etanolică, uremică, prin intoxicații exogene (metanol, etilenglicol etc.).

În cazul în care pacientul nu este comatos, se impune diferențierea de:

- starea hiperosmolară hiperglicemică: pacient vârstnic, cu factori favorizanți (infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, pancreatită acută, stres traumatic), ce prezintă comă,

deshidratare marcată, hiperglicemie importantă și hiperosmolaritate cu parametri ASTRUP cvasi-normali (pH >7,30, HCO_3^- >18 mmol/L); sunt absente halena acetonemică, respirația Kussmaul sau hipercetonemia;

- acidoza mixtă (lactică şi diabetică): apare în condiţii de scădere a perfuziei tisulare, cu hipoxie tisulară secundară; este sugerată de o discrepanță între severitatea acidozei metabolice și valoarea nu foarte crescută a glicemiei, fiind confirmată de hiperlactatemie (>5 mmol/L);
- cetoza de foame, când există hipercetonemie, dar glicemia este normală sau chiar scăzută.[12,13]

20.1.9. Prognostic

Prognosticul CAD s-a ameliorat substanțial în ultimele decade, mortalitatea fiind în prezent <1%. O mortalitate mai mare (>5%) se poate întâlni la vârstnici sau în prezența comorbidităților importante (insuficiență cardiacă, insuficiență renală etc.).

Prezența cel puțin a unuia dintre următoarele criterii indică o posibilă evoluție severă a cazului:

- cetonemie >6 mmol/l;
- HCO_3^- <5 mmol/L;
- pH arterial sau venos <7,0;
- K^+ seric la internare <3,5 mmol/L;
- scor Glasgow <12;
- saturație a O_2 <92% (în absența oxigenoterapiei, la pacienți fără probleme respiratorii cunoscute);
- tensiune arterială (TA) sistolică <90 mmHg;
- frecvența cardiacă <60/min sau >100/min;
- deficit anionic >16 mmol/L.[6]

20.1.10. Tratament

Tratamentul cetozei constă în următoarele măsuri:

1. Dietă anticetogenă, care conține cel puțin 250 g glucide zilnic, fără lipide și proteine, indicată atâta vreme cât cetoza persistă, constând din griș fiert în apă, orez fiert în apă, legume și fructe crude sau fierte, cartofi fierți, paste făinoase fierte, pâine.
2. Administrarea obligatorie a insulinei. Ghidurile mai vechi recomandau administrarea insulinei regular, subcutanat, în 4 injecții zilnice, la interval de 6 ore. În prezent se prescrie un regim de tip bazal-bolus, care cuprinde analogi de insulină. După remiterea complicației, insulinoterapia se menține, sau, după caz, la pacienții cu DZ tip 2, se poate trece la medicație antihiperglicemiantă noninsulinică sau chiar numai la regim alimentar (rar).
3. Tratamentul factorilor favorizanţi, prin mijloace specifice.[14]

Tratamentul CAD se desfășoară în spital, în secții/compartimente de terapie intensivă. Primele măsuri includ obligatoriu:

- evaluarea permeabilității căilor aeriene;
- măsurarea frecvenței respiratorii;
- măsurarea frecvenței cardiace și a TA;
- obținerea unui abord venos de calitate bună (în cazurile grave se montează două linii venoase periferice sau se obține abord venos central);
- efectuarea unui examen fizic complet;
- cântărirea pacientului (dacă starea acestuia nu permite, greutatea va fi estimată);
- determinarea saturației oxigenului;
- evaluarea stării de conștiență (scorul Glasgow);

- montarea unei sonde uretro-vezicale și a unei sonde de aspirație nazo-gastrică (în cazurile grave);
- evaluarea paraclinică inițială (concentrația corpilor cetonici în sânge, prezența corpilor cetonici urinari, glicemie capilară, glicemie venoasă, uree, creatinină, ionogramă, hemoleucogramă, oximetrie, hemoculturi, electrocardiogramă, radiografie toracică, examen sumar de urină, urocultură, test de sarcină);
- monitorizarea ritmului cardiac;
- puls-oximetrie continuă.[15]

Obiectivele sunt reprezentate de corectarea defectelor fiziopatologice majore și de tratamentul factorilor favorizanți.

20.1.10.1. Refacerea deficitului hidric

Deficitul hidric la pacientul cu CAD este foarte marcat. Refacerea acestuia constituie un obiectiv major, fiind prima măsură terapeutică adoptată. Ea contribuie la restabilirea volumului circulator, la clearance-ul corpilor cetonici și la corectarea anomaliilor electrolitice.

Pierderile de lichide vor fi înlocuite total în primele 24-48 de ore de tratament, urmărindu-se permanent starea de hidratare, diureza și evoluția TA. Ritmul perfuziei este mai alert la început (1 litru în prima oră), fiind redus ulterior, progresiv. Se începe cu soluții de NaCl (de regulă 9‰; în caz de natremii >150 mmol/L se recomandă concentraţiile de 4,5‰). Atunci când glicemia scade la valori de 250 mg/dL, se pot administra soluții de glucoză 10%, în ritm de 125 ml/h, în paralel cu soluția salină.[6,7]

Orientativ, ritmul rehidratării pentru un adult de 70 kg, a cărui TA sistolică este >90 mmHg, este prezentat în Tabelul 20.1.3.

Tabelul 20.1.3. Ritmul refacerii deficitului hidric şi indicația suplimentării potasice la pacientul cu CAD

Interval orar	**Volum hidric**	**Suplimentare potasică**
0-1	1 litru	Nu
1-3	1 litru	Da (dacă este necesară)
3-5	1 litru	Da (dacă este necesară)
5-9	1 litru	Da (dacă este necesară)
9-13	1 litru	Da (dacă este necesară)
13-19	1 litru	Da (dacă este necesară)
19-25 etc.	1 litru	Da (dacă este necesară)

Rehidratarea se va efectua cu precauție la pacienții vârstnici sau cu probleme cardiace, la care un ritm prea alert al perfuziilor favorizează decompensarea cardiacă și chiar edemul pulmonar acut.

În cazul copiilor, în primele 1-2 ore se administrează 10-20 mL/kg soluție de NaCl 9‰ (a nu se depăși 40-50 mL/kg în primele 4 ore).

Soluțiile coloidale, folosite în trecut, nu mai sunt recomandate, deoarece cresc mortalitatea și morbiditatea.

20.1.10.2. Insulinoterapia

Administrarea de insulină este obligatorie. Cele mai importante efecte ale insulinei în CAD sunt supresia cetogenezei, reducerea glicemiei și corecția anomaliilor electrolitice.

Se pot utiliza insulină regular sau analogi prandiali în concentrație de 100 U/mL, administrați i.v. continuu. Tratamentul este inițiat la aproximativ 1 oră după începerea rehidratării (administrarea insulinei de la început determină pătrunderea glucozei în celule, urmată de apă, ceea ce agravează hipovolemia), timp în care se verifică și potasemia. Dacă aceasta este <3,5 mmol/L, insulinoterapia este temporizată și se corectează întâi hipopotasemia.[7]

Ghidurile terapeutice actuale recomandă infuzia continuă de insulină cu un debit constant, până la remisiunea CAD. Există două posibilități de inițiere a terapiei. Prima constă în administrarea unui

bolus de 0,1 UI/kg, urmat de perfuzie continuă (cu injectomatul) în ritmul de 0,1 UI/kg/h. Cea de-a doua posibilitate este reprezentată de începerea directă a perfuziei continue, într-un ritm de 0,14 UI/kg/h (maximum 15UI/h). Un debit inițial <0,1UI/kg/h este insuficient, dat fiind faptul că nu suprimă producția hepatică de corpi cetonici. Dacă evoluția parametrilor biologici nu este cea scontată, se administrează la intervale de o oră bolusuri i.v. de insulină de 0,14 UI/kg, menținându-se neschimbată rata infuziei. Există și opinii conform cărora ritmul infuziei de insulină poate fi crescut, la fiecare oră, cu câte 1UI/h. În momentul în care valorile glicemice au scăzut la 250 mg/dL, se începe administrarea soluțiilor de glucoză 10%, menținându-se debitul infuziei de insulină în vederea inhibării cetogenezei (ca alternativă, ritmul administrării insulinei poate fi redus la 0,02-0,05 UI/kg/h, în paralel cu începerea administrării soluțiilor de glucoză 5%). Scopul este menținerea glicemiei între 150 și 200 mg/dL.[6,15]

20.1.10.3. Corectarea hipopotasemiei

Pacienții cu CAD au un deficit total important al K^+. În urma tratamentului insulinic, refacerii deficitului hidric și corectării acidozei, K^+ pătrunde în celule și potasemia scade, uneori dramatic, favorizând aritmii ventriculare maligne. Obiectivul este menținerea concentrațiilor K^+ între 4 și 5,5 mmol/L.

K^+ se administrează, în general, sub forma soluției izomolare de KCl 7,45% (1 mL soluție = 1 mmol K^+), adăugată soluțiilor perfuzate (10-20 mL soluție KCl 7,45% la 500 mL soluție perfuzată).

Ca regulă, tratamentul cu K^+ nu se începe în prima oră (Tabelul 20.1.3.), până la confirmarea prezenței diurezei și până ce valoarea potasemiei este cunoscută. În cazurile în care K^+ seric este <3,5 mmol/L, substituția potasică este începută imediat și injectarea insulinei este temporizată, pentru a reduce riscul aritmiilor ventriculare maligne și a evita hipotonia musculaturii respiratorii.

Orientativ, cantitatea de K^+ ce trebuie administrată este prezentată în Tabelul 20.1.4. Ea nu va depăși 150 mmol/24h.[10]

Tabelul 20.1.4. Administarea K^+ la pacientul cu CAD și stare hiperosmolară hiperglicemică

Potasemie (mmol/l)	**Cantitatea de K^+ administrată (mmol/litru soluție perfuzată)**
>5,5	0
3,5-5,5	40
<3,5	>40 (pe cateter venos central)

20.1.10.4. Combaterea acidozei

Acidoza scade contractilitatea miocardului, produce vasodilatație periferică, deprimă sistemul nervos central (inclusiv centrul respirator) și determină complicații gastrointestinale severe.

Administrarea de rutină a soluțiilor alcaline nu a demonstrat beneficii la pacienții cu CAD și valori ale pH-ului între 6,9 și 7,1. Mai mult, utilizarea bicarbonatului este controversată, dat fiind faptul că acesta favorizează hipopotasemia, alcaloza hipocloremică, edemul cerebral, hipoxia tisulară (prin influențarea curbei de disociere a oxihemoglobinei) și acidoza paradoxală a sistemului nervos central.

Date fiind efectele negative ale acidozei, la pacienți cu pH <6,9 se recomandă administrarea $NaHCO_3$, chiar dacă nu există studii clinice care să-i demonstreze beneficiile. Se utilizează soluții de 8,4% (1 mL soluție = 1 mmol HCO_3^-). Administrarea se efectuează prin adăugarea la 400 mL soluție NaCl 9‰ a 100 mL soluție $NaHCO_3$ 8,4% și 20 mL soluție KCl 7,45%. Această cantitate se administrează în 2 ore.[5]

20.1.10.5. Alte aspecte terapeutice

În cazul prezenței unor factori favorizanți, tratarea acestora, prin mijloace specifice, este obligatorie. Administrarea heparinei cu greutate moleculară mică, pentru prevenirea accidentelor tromboembolice, este controversată.

20.1.10.6. Monitorizarea evoluției pacientului

Pacientul cu CAD trebuie monitorizat atent, atât din punct de vedere clinic, cât și paraclinic.

Glicemia capilară și cetonemia se măsoară din oră în oră, până la remiterea CAD. La interval de două ore se vor determina parametrii ASTRUP și potasemia, până la rezolvarea CAD.

Se urmărește ca, prin tratament, să se obțină următoarea evoluție a parametrilor metabolici:

- scăderea cetonemiei cu 0,5 mmol/L/h (cel mai fidel parametru);
- creșterea concentrației HCO_3^- seric cu 3 mmol/L/h (parametru de bază dacă nu se poate determina cetonemia);
- reducerea glicemiei cu 50-75 mg/dL/h (marker surogat al evoluției CAD);
- menținerea potasemiei în intervalul 4-5,5 mmol/L.

CAD se consideră rezolvată atunci când sunt întrunite următoarele două condiții:

- glicemia <200 mg/dL;
- sunt prezente cel puțin două dintre următoarele trei criterii:
  - HCO_3^- ≥15 mmol/L;
  - pH >7,30;
  - deficit anionic ≤12 mEq/L.[7,14]

20.1.10.7. Tranziția la administrarea s.c. a insulinei

Pacienții sunt tratați prin infuzie continuă i.v. a insulinei până la remiterea CAD. Când se reia toleranța digestivă, se va trece la administrarea insulinei s.c. Trebuie menționat faptul că, în situația în care pacientul era insulinotratat înainte de episodul de CAD, insulinizarea bazală nu se întrerupe. Dacă, totuși, aceasta a fost oprită, din diferite motive, pentru prevenirea reapariției hiperglicemiei sau CAD în această perioadă de tranziție se recomandă continuarea infuziei insulinice timp de 1-2 ore după prima doză de insulină s.c. Dacă pacientul este purtător de pompă de insulină și ea a fost oprită, se va relua administrarea ratei bazale dimineața și se va menține și infuzia i.v. continuă a insulinei până după administrarea primului bolus prandial.

Dacă pacienții nu au avut anterior tratament cu insulină, se începe cu o doză zilnică de 0,5-0,8 UI/kg. Necesarul insulinic poate scădea în zilele următoare, prin diminuarea insulinorezistenței post-CAD. Se preferă analogii bazali și prandiali (regim bazal-bolus), care sunt superiori insulinelor umane prin numărul mai mic de episoade hipoglicemice. Din doza zilnică de insulină, 50% se administrează ca analog bazal la cină și 50% ca bolusuri prandiale (inițial, cele 3 bolusuri vor fi egale).

Pacientul va primi o dietă anticetogenă (vezi tratamentul cetozei) atât timp cât persistă cetoza.[6,7]

20.1.11 Complicaţii

Hipoglicemia este consecința administrării unor doze prea mari de insulină. Mulți pacienți cu CAD nu au reacție adrenergică la hipoglicemii, acestea fiind diagnosticate doar prin determinări de laborator. În CAD, hipoglicemiile pot avea consecințe asupra cordului (aritmii, chiar severe), pot induce coma hipoglicemică și pot favoriza cetogeneza (prin hiperproducție de hormoni de contrareglare). În situația în care această complicație survine, tratamentul cu insulină se suspendă temporar și se administrează soluții de glucoză i.v.

Hipopotasemia poate fi prevenită prin suplimentarea K^+.

Hiperpotasemia poate fi împiedicată prin administrarea corectă a K^+ și prin monitorizarea frecventă a nivelului seric al electrolitului.

Edemul pulmonar acut apare în urma perfuzării de fluide în cantitate și ritm crescute, riscul fiind mare la pacienții cu probleme cardiace preexistente.

Acidoza hipercloremică fără deficit anionic poate apărea în timpul tratamentului CAD. Ea este consecința metabolizării corpilor cetonici, cu producere de bicarbonat, și a administrării în exces a soluțiilor de NaCl. Complicația este benignă și autolimitată.

Edemul cerebral este diagnosticat la 0,3-1% dintre copiii cu CAD, fiind foarte rar la adulți. El apare prin mecanisme multiple: hipoxie și ischemie, eliberarea de mediatori ai inflamației, vasodilatație, perturbări ale transportului ionic transmembranar, reducerea osmolarității extracelulare, cu migrarea apei intracelular, inclusiv în celulele nervoase, și hiperhidratare consecutivă (scăderea bruscă a glicemiei generează acest mecanism).[16]

Clinic, după o ameliorare inițială, starea pacientului se agravează, survenind cefalee, alterarea progresivă a conștienței, incontinență sfincteriană, convulsii, midriază, edem papilar, bradicardie, creșterea TA și chiar stop respirator. Mortalitatea este de 20-40%, edemul cerebral fiind răspunzător de 70-80% dintre decesele copiilor cu CAD.

Prevenirea acestei complicații presupune evitarea hiperhidratării, a reducerii bruște a osmolarității și a scăderii prea rapide a glicemiei, cu menținerea valorilor glicemice la 250-300 mg/dL până ce osmolaritatea se normalizează.

Tratamentul edemului cerebral constă în scăderea presiunii intracraniene cu manitol. În caz de detresă respiratorie, pacienții sunt ventilați mecanic.[7]

20.1.12 Prevenție

Multe dintre cazurile de CAD pot fi prevenite prin acces mai facil la servicii medicale, educație corespunzătoare a pacientului și comunicare permanentă cu personalul medical în timpul diferitelor afecțiuni intercurente.

Importanța cea mai mare o are educația privind măsurile ce trebuie adoptate de pacienții cu DZ tip 1 în zilele „de rău", frecvente mai ales la copii:

1. Contactarea telefonică imediată a diabetologului;
2. Continuarea insulinoterapiei bazale;
3. Măsurarea repetată a glicemiei și modificarea, la nevoie, a dozelor de insulină: necesarul poate fi mai mare, din cauza hiperproducției hormonilor de stres sau, din contră, mai mic, ca urmare a reducerii ingestiei de carbohidrați;
4. Tratarea corectă a infecțiilor (antibiotice, antipiretice);
5. Alimentație lichidiană care să conțină glucide și sare (în caz de greață);
6. Dacă toleranța digestivă este diminuată, în prezența hipoglicemiei se va tenta administrarea de lichide cu carbohidrați de la frigider și/sau glucagon în doze foarte mici (0,1-0,2 mg s.c., doză ce poate fi repetată, la nevoie, după o oră). Dacă hipoglicemia nu se corectează, pacientul trebuie să se prezinte de urgență la o unitate medicală apropiată;
7. Educarea membrilor familiei privind managementul pacientului în aceste zile: măsurarea glicemiei (frecventă), cetonemiei, cetonuriei și temperaturii; administrarea insulinei; hidratare corespunzătoare; cântărire.

Aceste măsuri pot preveni CAD sau, dacă aceasta survine, pacientul să nu aibă valorile glicemice foarte mari (CAD „euglicemică"). Menționăm că acest tip de CAD „euglicemică" se poate întâlni și la pacienții tratați cu inhibitori ai cotransportorului-2 sodiu-glucoză (SGLT-2).[13,17]

Bibliografie:

1. Lizzo JM, Goyal A, Gupta V. Adult diabetic ketoacidosis. In: StatPearls [Internet]. 2025 [Cited 2025 Jul 1]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560723.

2. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of hyperglycemic crises: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. Med Clin North Am. 2017 May; 101(3):587–606. doi: 10.1016/j.mcna.2016.12.011.
3. Nyenwe EA, Kitabchi AE. The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. Metabolism. 2016 Apr; 65(4):507–521. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.007.
4. Karslioglu French E, Donihi AC, Korytkowski MT. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: Review of acute decompensated diabetes in adult patients. BMJ. 2019 May 29; 365:l1114. doi: 10.1136/bmj.l1114.
5. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Goguen J, Gilbert J. Hyperglycemic emergencies in adults. Can J Diabetes. 2018 Apr; 42(Suppl 1):S109–S114. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.10.013.
6. Dhatariya KK; Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care. The management of diabetic ketoacidosis in adults – An updated guideline from the Joint British Diabetes Society for Inpatient Care. Diabet Med. 2022 Jun; 39(6):e14788. doi: 10.1111/dme.14788.
7. Dhatariya KK, Vellanki P. Treatment of diabetic ketoacidosis (DKA)/hyperglycemic hyperosmolar state (HHS): Novel advances in the management of hyperglycemic crises (UK versus USA). Curr Diab Rep. 2017 May; 17(5):33. doi: 10.1007/s11892-017-0857-4.
8. Shahid W, Khan F, Makda A, Kumar V, Memon S, Rizwan A. Diabetic ketoacidosis: Clinical characteristics and precipitating factors. Cureus. 2020 Oct 4; 12(10):e10792. doi: 10.7759/cureus.10792.
9. Seth P, Kaur H, Kaur M. Clinical profile of diabetic ketoacidosis: A prospective study in a tertiary care hospital. J Clin Diagn Res. 2015 Jun; 9(6):OC01-4. doi: 10.7860/JCDR/2015/8586.5995.
10. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care 2009; 32:1335–1343, doi: 10.2337/dc09-9032.
11. Dhatariya KK. Defining and characterising diabetic ketoacidosis in adults. Diabetes Res Clin Pract. 2019 Sep; 155:107797. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107797.
12. Zhong VW, Juhaeri J, Mayer-Davis EJ. Trends in hospital admission for diabetic ketoacidosis in adults with type 1 and type 2 diabetes in England, 1998-2013: A retrospective cohort study. Diabetes Care. 2018 Jan 31; 48(4):87–89, doi: 10.2337/dc17-1583.
13. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Aug; 100(8):2849–2852. doi: 10.1210/jc.2015-1884.
14. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, Sperling MA, Codner E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. Pediatr Diabetes. 2018 Oct; 19(Suppl 27):155–177. doi: 10.1111/pedi.12701.
15. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Goguen J, Gilbert J. Hyperglycemic emergencies in adults. Can J Diabetes. 2018 Apr; 42(Suppl 1):S109–S114. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.10.013.
16. González Pannia P, Balboa R, Navarro R, Nocita MF, Ferraro M, Mannucci C. Prevalence of cerebral edema among diabetic ketoacidosis patients. Arch Argent Pediatr. 2020 Oct; 118(5):332–336. doi: 10.5546/aap.2020.eng.332.
17. Fazeli Farsani S, Brodovicz K, Soleymanlou N, Marquard J, Wissinger E, Maiese BA. Incidence and prevalence of diabetic ketoacidosis (DKA) among adults with type 1 diabetes mellitus (T1D): A systematic literature review. BMJ Open. 2017 Aug 01; 7(7):e016587. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016587.

Capitolul 20.2. Starea hiperglicemică hiperosmolară

Alin Albai

20.2.1. Definiție

Starea hiperglicemică hiperosmolară (SHH), denumită în trecut coma diabetică hiperosmolară non-cetotică, este o complicaţie acută metabolică a pacienţilor cu diabet zaharat (DZ) tip 2. Folosirea doar a osmolarității pentru a o diagnostica nu este suficientă, fiind necesară evidențierea următoarelor caracteristici ale pacientului:

- hiperosmolaritate (>320 mOsm/L);
- hiperglicemie marcată (de obicei >600 mg/dL);
- deshidratare severă, cu hipovolemie și stare de rău;
- absenţa hipercetonemiei semnificative (<3 mmol/L);
- absența acidozei sau acidoză ușoară ce însoțește insuficiența renală (pH >7,30, HCO_3^- >18 mmol/L).[1,2]

20.2.2. Epidemiologie

SHH se întâlnește, în general, la vârstnici, dar, pe măsură ce prevalența DZ tip 2 crește, sunt afectați din ce în ce mai frecvent copiii și tinerii. Această complicație metabolică reprezintă, de multe ori, modalitatea prin care DZ este diagnosticat.[3]

20.2.3. Etiopatogenie

Elementul determinant al SHH nu este cu exactitate cunoscut. Se bănuiește că el este reprezentat de deficitul de insulină, mai puțin sever decât în cazul pacienților cu cetoacidoză diabetică (CAD), astfel încât lipoliza și cetogeneza nu sunt activate, dar suficient de important pentru ca glucoza să nu fie utilizată periferic și ca producția hepatică de glucoză să fie activată.[1]

20.2.4. Fiziopatologie

Hiperglicemia induce diureză osmotică, iar pierderea renală a apei este însoțită și de eliminarea de electroliți (în special de Na^+ și K^+). Acidoza lipsește și, prin urmare, migrarea transmembranară a K^+ este mai puțin exprimată în comparație cu pacienții cu CAD. Deficitul estimat al apei și al principalilor electroliți, la un pacient cu SHH, este prezentat în Tabelul 20.2.1.[2]

Tabelul 20.2.1. Deficitele hidro-electrolitice din SHH

Apă/Electrolit	**Deficit**
Apă (ml/kg)	100-220
Na^+ (mmol/kg)	5-13
Cl^- (mmol/kg)	5-15
K^+ (mmol/kg)	4-6

20.2.5. Diagnostic

La fel ca în cazul CAD, există o serie de factori precipitanți ai complicației: vârsta înaintată, infecții cu diverse localizări, afecțiuni medicale severe (accident vascular cerebral, infarct miocardic acut, pancreatită acută), stres chirurgical sau traumatic, diminuarea senzației de sete, consumul anumitor medicamente (diuretice) etc.

În ⅔ dintre cazuri, SHH apare la un pacient la care DZ tip 2 nu era cunoscut. Tabloul clinic se instalează mai lent ca în cazul CAD, pe parcursul mai multor zile, deshidratarea și anomaliile metabolice

fiind mai marcate. Pacienții prezintă globi oculari înfundați în orbită, tegumente și mucoase uscate, pliu cutanat persistent, hipotonie musculară, tahicardie (>100/min) și/sau tensiunea arterială (TA) sistolică <100 mmHg). Tulburările cognitive sunt variate ca manifestare (dar nu obligatorii), mergând de la obnubilare până la comă profundă. În general, nivelul denivelării stării de conștiență este în corelație directă cu hiperosmolaritatea. Alterarea performanței intelectuale poate fi tranzitorie sau poate persista pe termen lung. Ea este consecința edemului cerebral, anomaliilor electrolitice, modificărilor osmolarității, deshidratării, sepsisului, hipoglicemiilor induse terapeutic sau insuficienței renale. Spre deosebire de CAD, cetogeneza este cvasi-absentă și, în consecință, lipsesc manifestările digestive și dispneea acidotică Kussmaul.[2,4]

Biologic se constată:[2]

- hiperosmolaritate (>320 mOsm/l);
- hiperglicemie marcată (de obicei >600 mg/dL);
- cetonemie <3 mmol/L;
- absența cetonuriei;
- absența acidozei sau acidoză ușoară (pH >7,30, HCO_3^- >18 mmol/L);
- deficit anionic cvasi-normal;
- Na^+ seric scăzut, normal sau crescut (deși există un deficit de Na^+);
- azotemie prerenală, secundară deshidratării (evidențiată prin creșterea concentrației serice a ureei și creatininei);
- hemoconcentrație (creșterea hematocritului, leucocitoză ușoară).

Dacă osmolaritatea plasmatică nu poate fi măsurată direct, ea se va estima cu ajutorul următoarei formule:[1]

$$\text{osmolaritate (mOsm/L)} = 2 \times Na^+ + \text{glicemia (mg/dl)}/18 + \text{ureea (mg/dL)}/6$$

20.2.6. Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial se face cu CAD și cu deshidratări de orice cauză (diaree, vărsături, transpirații profuze etc.), survenite la un pacient cu DZ.[2]

20.2.7. Complicații

Complicațiile cele mai frecvente ale SHH sau ale tratamentului său sunt hipotensiunea arterială (prin hidratare necorespunzătoare); hipoglicemia (secundară unei doze prea mari de insulină); edemul pulmonar acut (consecutiv hiperhidratării); convulsiile, edemul cerebral și mielinoliza centro-pontină (secundare tulburărilor hidro-electrolitice sau modificărilor rapide ale osmolarității sub tratament); accidente trombotice, ca infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, tromboză arterială periferică sau tromboembolism pulmonar (din cauza hipernatremiei și hipersecreției de hormon antidiuretic, care induc o hipercoagulabilitate sanguină).[1]

20.2.8. Prognostic

Prognosticul SHH este rezervat, date fiind vârsta înaintată, tarele asociate și severitatea factorilor favorizanți. Cu toate progresele înregistrate de-a lungul anilor în îngrijirea pacienților, mortalitatea este încă ridicată (15-20%).

Prezența cel puțin a unuia dintre următoarele criterii indică o SHH severă:

- osmolaritate >350 mOsm/L;
- Na^+ seric >160 mmol/L;
- pH arterial sau venos <7,1;
- K^+ la internare <3,5 mmol/l sau >6 mmol/L;

- scor Glasgow <12;
- saturație a O_2 <92% (în absența oxigenoterapiei, la pacienți fără probleme respiratorii cunoscute);
- TA sistolică <90 mmHg;
- frecvența cardiacă <60/min sau >100/min;
- debit urinar <0,5 mL/kg/h;
- creatinină serică >2,2 mg/dL;
- hipotermie;
- existența unui eveniment macrovascular (infarct miocardic acut, accident vascular cerebral);
- alte comorbidități importante.[1,5]

20.2.9. Tratament

Obiectivele sunt reprezentate de:

- tratamentul cauzei ce a favorizat SHH;
- normalizarea progresivă a osmolarității (în interval de 72 de ore);
- refacerea progresivă a deficitului hidric (în 24 de ore);
- refacerea progresivă a deficitelor electrolitice (în 72 de ore);
- reducerea progresivă a glicemiei, cu valori țintă 200-300 mg/dL;
- prevenirea trombozelor arteriale și venoase;
- prevenirea altor complicații (edemul cerebral, mielinoliza centro-pontină etc.);
- prevenirea ulcerațiilor picioarelor (calcaneene).[2]

20.2.9.1. Refacerea deficitului hidric

Obiectivul inițial al terapiei constă în expansiunea volumului intravascular și extravascular și refacerea perfuziei periferice.

Dat fiind faptul că în SHH există deficite importante de Na^+, Cl^- și K^+, se recomandă utilizarea de elecție a soluțiilor de NaCl pentru rehidratare, în acestea putând fi adăugat K^+ (sub formă de KCl).

Se încearcă refacerea deficitului hidric în circa 24 de ore, debitul perfuziei fiind constant în această perioadă, în funcție de starea clinică inițială și de comorbiditățile pacientului.

Dacă administrarea soluției de NaCl 9‰ se face în ritmul recomandat, dar osmolaritatea nu se corectează corespunzător, se pot administra și soluții NaCl 4,5‰.

După ameliorare clinică, deficitul de apă poate fi refăcut și pe cale orală.[6]

20.2.9.2. Insulinoterapia

Insulinoterapia se inițiază din momentul prezentării pacientului doar dacă cetonemia >1 mmol/L, acest lucru semnificând un deficit insulinic important. În celelalte situații, insulinoterapia este temporizată din trei motive: a. simpla hidratare va determina reducerea glicemiei într-un ritm care ideal nu depășește 90 mg/dL/h; b. pacienții cu SHH au o sensibilitate bună la insulină și administrarea chiar a unor doze mici poate induce reduceri intempestive ale osmolarității; c. la fel ca în CAD, administrarea insulinei înaintea unei hidratări corespunzătoare favorizează colapsul circulator. Se administrează insulină regular sau analog prandial, în infuzie continuă intravenoasă, într-un ritm constant de 0,05 UI/kg/h, ce poate fi crescut, la nevoie, cu câte 1 UI/h.[1,7]

20.2.9.3. Corecția anomaliilor electrolitice

Pacienții pot prezenta hipopotasemie (secundară pierderilor sau tratamentului diuretic) sau hiperpotasemie (consecutivă unei leziuni acute de rinichi). Prin urmare, acești pacienți pot avea nevoie sau nu de administrare de K^+, similar cazurilor de CAD.[2]

20.2.9.4. Terapia antiinfecțioasă

Infecțiile reprezintă frecvent cauza precipitantă a SHH. Temperatura pacientului poate fi normală. Simptomele și semnele unei eventuale infecții trebuie căutate prin anamneză, examen fizic și investigații paraclinice (între care determinarea proteinei C reactive). În caz de confirmare, se impune antibioterapie adecvată.[2]

20.2.9.5. Terapia anticoagulantă

Pacienții cu SHH au un risc mare de tromboze arteriale și venoase. Probabilitatea tromboembolismului pulmonar o depășește pe cea a pacienților cu CAD. De aceea, toți pacienții trebuie să primească tratament profilactic cu o heparină cu greutate moleculară mică pe toată durata spitalizării și probabil încă 3 luni după externare (cât persistă riscul trombotic).[2]

20.2.9.6. Profilaxia ulcerațiilor picioarelor

Pacienții cu SHH au un risc crescut de a dezvolta escare de decubit la picioare. Din acest motiv, se impune aplicarea unor dispozitive de protecție la călcâie în toate cazurile în care există tulburări de sensibilitate, deformări ale picioarelor sau boală arterială periferică.[1,8]

20.2.10 Faza de recuperare

Recuperarea este lentă, depinzând de vârsta pacientului, de starea lui clinică anterioară și de severitatea factorului precipitant.

Foarte importante sunt mobilizarea precoce, precum și administrarea unor alimente de calitate și a unor suplimente multivitaminice.

Trecerea de la insulinoterapie continuă pe cale i.v. la insulinoterapie s.c. poate fi efectuată atunci când pacientul începe să se hrănească. În cazul pacienților cu DZ diagnosticat cu ocazia SHH, precum și al celor tratați anterior cu antihiperglicemiante non-insulinice, care au avut un control glicemic bun, se poate încerca înlocuirea insulinei cu alte preparate, dar numai după o perioadă de stabilitate de săptămâni sau luni de zile.[8]

Bibliografie:

1. Dhatariya KK, Vellanki P. Treatment of diabetic ketoacidosis (DKA)/hyperglycemic hyperosmolar state (HHS): Novel advances in the management of hyperglycemic crises (UK versus USA). Curr Diab Rep. 2017 May; 17(5):33. doi: 10.1007/s11892-017-0857-4.
2. Scott AR; Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care; JBDS hyperosmolar hyperglycaemic guidelines group. Management of hyperosmolar hyperglycaemic state in adults with diabetes. Diabet Med. 2015 Jun; 32(6):714–724. doi: 10.1111/dme.12757.
3. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, Sperling MA, Codner E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. Pediatr Diabetes. 2018 Oct; 19(Suppl 27):155–177. doi: 10.1111/pedi.12701.
4. Karslioglu French E, Donihi AC, Korytkowski MT. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: Review of acute decompensated diabetes in adult patients. BMJ. 2019 May 29; 365:l1114. doi: 10.1136/bmj.l1114.
5. Tittel SR, Sondern KM, Weyer M, Poeplau T, Sauer BM, Schebek M, Ludwig KH, Hammer F, Fröhlich-Reiterer E, Holl RW; DPV Initiative. Multicentre analysis of hyperglycaemic hyperosmolar state and diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes. Acta Diabetol. 2020 Oct; 57(10):1245–1253. doi: 10.1007/s00592-020-01538-0.
6. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. Diabetes Care. 2014 Nov; 37(11):3124–3131. doi: 10.2337/dc14-0984.

7. Dhatariya KK; Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care. The management of diabetic ketoacidosis in adults – An updated guideline from the Joint British Diabetes Society for Inpatient Care. Diabet Med. 2022 Jun; 39(6):e14788. doi: 10.1111/dme.14788.
8. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, Van Biesen W, Nagler E; Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Eur J Endocrinol. 2014 Feb 25; 170(3):G1–G47. doi: 10.1530/EJE-13-1020.

Capitolul 20.3. Acidoza mixtă (lactică și diabetică)

Alin Albai

Acidoza mixtă (lactică și diabetică) reprezintă o complicație acută metabolică rară, dar extrem de gravă, a diabetului zaharat, în care cetoacidoza diabetică (CAD) se asociază cu hiperlactatemie. Ea este un exemplu tipic de acidoză cu proveniență dublă, determinată de hiperproducţia de corpi cetonici și de acid lactic.[1]

20.3.1. Etiologie şi clasificare

În mod normal, acidul lactic rezultă din metabolismul anaerob al glucozei în țesuturi. El este transportat la ficat, servind la resinteza glucozei.

În funcție de gradul de oxigenare a țesuturilor, există două tipuri de acidoză lactică: A și B.

Tipul A se însoțește de hipoxie celulară și este cauzat de hiperproducţia lactatului. Principalele situații în care se întâlnește sunt:

- insuficiența respiratorie (din starea de rău astmatic, bronhopneumopatia cronică obstructivă, stările de asfixie);
- intoxicația cu monoxid de carbon;
- ischemia tisulară (șocul, anemia severă, stopul cardiac);
- hipoperfuzia regională (a membrelor sau mezenterică).

Tipul B apare în absența hipoxiei, fiind cauzat de hiperproducţia sau subutilizarea lactatului:

- clearance diminuat (insuficienţă renală sau hepatică);
- disfuncţia enzimei piruvatdehidrogenază (sepsis, carenţă de tiamină, exces de catecolamine, alcoolism);
- decuplarea fosforilării oxidative (prin salicilați, metaboliți ai metanolului și etilenglicolului, antiretrovirale, acid valproic, metformin, izoniazidă);
- accelerarea glicolizei anaerobe (efort fizic intens, sepsis, convulsii, neoplazii).[1,2]

20.3.2. Fiziopatologie

Consecinţele sistemice ale acidozei lactice sunt respiratorii (dispnee Kussmaul, scăderea contractilității diafragmului), cardiace (reducerea sensibilității la catecolamine, diminuarea inotropismului, tahicardie), neurologice (creșterea fluxului sanguin cerebral, scăderea metabolismului cerebral, alterarea statusului mental), reducerea perfuziei renale, accelerarea catabolismului proteic etc.[1]

20.3.3. Tablou clinic

Acidoza mixtă are un tablou clinic grav, cu instalarea bruscă a simptomatologiei. Pacienții prezintă deshidratare importantă, febră sau hipotermie, astenie musculară progresivă, urmată de dureri și crampe musculare, dureri abdominale, grețuri, vărsături, precum și modificări neuro-psihice (somnolență, obnubilare sau chiar comă).[1]

20.3.4. Investigaţii paraclinice

Biologic, acidoza mixtă (lactică și diabetică) se caracterizează prin:

- hiperglicemie moderată (≈300 mg/dl);
- pH <7,35;
- lactatemie >4 mmol/L (valori normale 0,5-2 mmol/L);
- deficit anionic >15 mmol/L;

- HCO_3^- seric <10 mmol/L;
- hipercetonemie;
- cetonurie;
- retenție azotată (prin hipoperfuzie renală, hipercatabolism).[3]

20.3.5. Diagnostic

Diagnosticul de acidoză mixtă se suspicionează la un pacient cu CAD la care există o discordanță între severitatea acidozei și glicemia nu foarte crescută. Confirmarea este dată de evidențierea hiperlactatemiei.[1]

20.3.6. Prognostic

Chiar și în condițiile unui tratament corect, mortalitatea este foarte mare (30-70%).[1]

20.3.7. Tratament

Recunoașterea promptă și tratamentul corect al cauzei ce a favorizat acidoza mixtă reprezintă singura șansă de ameliorare a prognosticului: antibioterapie, drenaj chirurgical al colecțiilor purulente, întrerupere a metforminului etc.

Asigurarea suportului cardiorespirator reprezintă un gest terapeutic esențial. Oboseala musculaturii respiratorii impune oxigenoterapie și ventilație asistată. Colapsul circulator se tratează prin administrare de fluide. Se preferă soluțiile saline izotone, evitându-se soluțiile ce conțin lactat. Se evită, pe cât posibil, vasoconstrictoarele, pentru a nu agrava ischemia în teritoriile critice.

Administrarea intravenoasă de rutină a $NaHCO_3$, neținând cont de valoarea pH-ului, nu este recomandată. În țesuturi, $NaHCO_3$ disociază în CO_2 și H_2O. Primul compus trebuie eliminat pe cale respiratorie (crescând astfel efortul ventilator), iar cel de-al doilea crește volemia. În plus, administrarea intravenoasă a $NaHCO_3$ poate crește producția de lactat, diminua fluxul venos portal, scădea pH-ul, deprima suplimentar funcția cardiacă și favoriza apariția tulburărilor electrolitice ca hipopotasemia și hipocalcemia. Administrarea $NaHCO_3$ se acceptă în situațiile în care pH <7,15, pentru a-l crește peste această valoare, până la rezolvarea factorului precipitant.

Îndepărtarea lactatului poate fi accelerată prin forțarea diurezei cu furosemid (numai după refacerea volemiei și creșterea valorilor tensiunii arteriale) sau prin dializă. Aceasta din urmă reprezintă o soluție terapeutică în situațiile în care acidoza lactică se asociază insuficienței renale sau cardiace.

Insulinoterapia și corectarea anomaliile electrolitice se face la fel ca la pacienții cu CAD.[4,5]

Bibliografie:

1. Jung B, Martinez M, Claessens YE, Darmon M, Klouche K, Lautrette A, Levraut J, Maury E, Oberlin M, Terzi N, Viglino D, Yordanov Y, Claret PG, Bigé N; Société de Réanimation de Langue Française (SRLF); Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU). Diagnosis and management of metabolic acidosis: guidelines from a French expert panel. Ann Intensive Care. 2019 Aug 15; 9(1):92. doi: 10.1186/s13613-019-0563-2.
2. Seheult J, Fitzpatrick G, Boran G. Lactic acidosis: an update. Clin Chem Lab Med. 2017 Mar 1; 55(3):322–333. doi: 10.1515/cclm-2016-0438.
3. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. Metabolism. 2016 Feb; 65(2):20–29. doi: 10.1016/j.metabol.2015.10.014.
4. Guelho D, Paiva I, Carrilho F. Relation between metformin treatment and the development of hyperlactacidemia at the emergency room. Acta Med Port. 2014 Mar-Apr; 27(2):196–203.

5. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis: Current treatments and future directions. Am J Kidney Dis. 2016 Sep; 68(3):473–482. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.04.020.

Secțiunea 21. Complicații Cronice

Capitolul 21.1. Factori de risc și mecanisme implicate în apariția complicațiilor cronice ale diabetului

Cornelia Bala

21.0.1. Definiția și caracteristicile morfopatologice ale microangiopatiei diabetice

Afectarea vaselor sangvine din diabetul zaharat (DZ)- ”angiopatia diabetică”- determină apariția unor modificări funcționale și structurale la nivelul organelor-țintă și sunt clasificate în microangiopatie- care afectează capilarele și arteriolele de la nivelul retinei (retinopatie), rinichiului (nefropatie) și nervilor (neuropatie) și macroangiopatie- care afectează arterele coronare (boală coronariană), cerebrale (boală cerebro-vasculară) și periferice (boala arterială periferică). În acest capitol vor fi prezentați factorii de risc și mecanismele generale implicate în apariția complicațiilor microvasculare specifice DZ (microangiopatia diabetică), complicațiile macrovasculare fiind descrise într-un subcapitol distinct.

Din punct de vedere morfopatologic, microangiopatia diabetică este caracterizată de îngroșarea membranei bazale care se accentuează pe măsura creșterii duratei diabetului și care produce modificări complexe la nivelul țesuturilor-țintă (tabelul 21.1.1.)

Tabelul 21.1.1. Principalele modificări morfopatologice din microangiopatia diabetică[1]

Modificări morfopatologice	Descriere
Modificări morfopatologice specifice	Îngroșarea membranei bazale la nivelul capilarelor și arteriolelor de la nivelul retinei, glomerulilor și nervilor, corelată cu durata diabetului
Ischemia	Îngustarea progresivă a lumenului vascular conduce la tulburări de perfuzie, ischemie și disfuncție tisulară
Ocluzia microvasculară	Cele mai precoce modificări sunt reprezentate de creșterea permeabilității peretelui vascular cu extravazarea de proteine din plasmă care se depun în peretele vascular sub forma de depozite PAS-pozitive; depozitele PAS-pozitive (PAS= Periodic Acid-Schiff) sunt formate din diferite tipuri de structuri cum ar fi colagen, glicoproteine, alte tipuri de proteine; în glomeruli pot apărea sub forma nodulilor Kimmelstiel–Wilson
Expansiunea matricei extracelulare	Este reprezentată de celulele perivasculare de tip pericite la nivel retinian și celule mezangiale la nivelul glomerulilor și contribuie la îngroșarea membranei bazale
Modificări celulare care contribuie la îngroșarea peretelui vascular	Hipertrofia și hiperplazia celulelor endoteliale, mezangiale și a celulelor musculare netede de la nivelul peretelui arteriolelor
Alți factori care contribuie la ocluzia vasculară	Hipercoagulabilitatea și adeziunea plachetelor și leucocitelor la suprafața endoteliului care conduc la formarea de microtrombi
Reducerea celularității retiniene	Apoptoza celulelor Müller, celulor ganglionare, pericitelor, celulelor endoteliale
Reducerea celularității glomerulare	Pierderea celulelor podocitare- asociată cu ocluzia capilarelor și declinul funcției renale
Reducerea celularității de la nivelul vasa nervorum	Degenerarea celulelor endoteliale și a pericitelor- precede apariția anomaliilor funcționale la nivelul nervilor periferici

21.1.2. Rolul hiperglicemiei în patogeneza complicațiilor microvasculare

Relația între hiperglicemie și apariția complicațiilor cronice microvasculare în diabetul zaharat este un fapt bine-demonstrat. Studiul Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC)[2] în DZ tip 1 și UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)[3] în DZ tip 2 au confirmat corelația între un control intensiv al DZ și reducerea riscului de retinopatie, nefropatie și neuropatie diabetică.

Răspunsul diferitelor celule din punct de vedere al transportului transmembranar al glucozei în prezența hiperglicemiei extracelulare este diferit și explică faptul că unele celule dezvoltă modificări structurale, iar altele rămân intacte în prezența hiperglicemiei. Celulele musculare netede, care nu prezintă efecte directe nefavorabile în prezența nivelurilor crescute de glucoză, au capacitatea de a-și reduce transportul intracelular de glucoză, în timp ce celulele endoteliale- care sunt ținta specifică a modificărilor hiperglicemice- își mențin la același nivel transportul intracelular de glucoză cu dezvoltarea hiperglicemiei intracelulare. Acest comportament diferit este explicat de expresia și funcția transportorilor de glucoză GLUT care este specifică fiecărui țesut.[1,4]

Memoria glicemică (sau moștenirea metabolică) este un aspect important în înțelegerea relației între expunerea la hiperglicemie și riscul de complicații. Acest fenomen a fost descris în urma demonstrării faptului că atât în DCCT, cât și în UKPDS participanții din grupul intensiv au continuat să aibă un risc scăzut de complicații față de grupul cu tratament standard după 4, respectiv 10 ani de la oprirea intervenției, în ciuda faptului că, din punct de vedere al nivelurilor de HbA1c, nu au mai existat diferențe în perioada de follow-up între cele două grupuri.[5,6] În plus, în perioada de urmărire post-intervenție din UKPDS, au devenit semnificative statistic și beneficiile asupra reducerii riscului de infarct miocardic și a mortalității generale.[6] Ulterior, aceste efecte de moștenire metabolică au fost demonstrate și la 30, respectiv 24 de ani de urmărire post-intervenție în DCCT/EDIC și UKPDS.[7,8]

Din punct de vedere al semnificației clinice, aceste date demonstrează că un control glicemic intensiv obținut precoce în istoria naturală a DZ tip 1 și tip 2 și menținut pe o perioadă semnificativă de timp este asociat cu reducerea riscului de complicații, în timp ce echilibrarea glicemică după o perioadă semnificativă de hiperglicemie persistentă nu mai aduce beneficii asupra riscului de complicații. Descoperirea unor molecule cu proprietăți de a reversa această memorie metabolică ar fi extrem de valoroase în reducerea riscului de complicații la pacienții cu perioade semnificative de hiperglicemie persistentă.[1]

Dincolo de efectele hiperglicemiei cronice, date mai recente arată implicarea variabilității glicemice ca factor de risc pentru complicațiile cronice. Variabilitatea glicemică se referă la fluctuații ale valorilor glicemice pe termen scurt, respectiv pe termen lung. Acestea sunt evaluate cu parametri specifici cum sunt, spre exemplu, TIR (time-in-range) sau MAGE (mean amplitude of glycemic excursions) pentru variabilitatea glicemică pe termen scurt sau coeficientul de variație a glicemiei bazale sau HbA1c. Există studii care au demonstrat relația între acești parametri și riscul de apariție și progresie a retinopatiei, albuminuriei, neuropatiei periferice și autonome.[9]

21.1.3. Susceptibilitatea individuală la leziunile induse de hiperglicemie și riscul de complicații - rolul factorilor genetici

Gradul și durata hiperglicemiei, precum și nivelul altor factori de risc implicați în apariția complicațiilor cronice microvasculare, nu explică în totalitate riscul individual de a dezvolta complicații. Există observații clinice că unii pacienți, chiar cu o durată mare (>50 de ani) a diabetului, prezintă complicații minime, în timp ce alții, cu o durată mult mai scurtă, dezvoltă complicații în stadiu avansat.[1] Din acest motiv, cercetările și-au îndreptat atenția către factorii genetici care sunt asociați cu

o susceptibilitate crescută, respectiv cu o protecție împotrivă dezvoltării și progresiei complicațiilor specifice.

În tabelul 21.1.2. sunt sumarizate genele care au fost asociate până în prezent cu riscul complicațiilor micro- și macrovasculare la pacienții cu DZ și pentru care există dovezi consistente. Alte gene au fost, de asemenea, identificate, dar într-un număr mai mic de studii.

Tabelul 21.1.2. Gene asociate cu riscul complicațiilor cronice în diabetul zaharat[10]

Complicație	Gene-cheie	Rol
Retinopatia diabetică	VEGF AKR1B1, AGER, EPO și NOS3	proliferare vasculară funcții metabolice și vasculare
Nefropatia diabetică	TGFBR3, APOLD1, CPEB1, KDR ACACB, ACE, ADIPOQ, AGT	markeri cu specificitate și sensibilitate înaltă ai distrucției renale semnalizarea căii adipocitare, metabolismul piruvatului
Neuropatia diabetică	ACE, MTHFR, NOS3, APOE, VEGF	funcție vasculară, stres oxidativ, inflamație
Boala cardiovasculară	ACE, PCSK9, APOE, ANRIL	funcție vasculară, metabolism lipidic

21.1.4. Mediatori și căi patogenetice în complicațiile cronice microvasculare

Mecanismele intermediare implicate în apariția complicațiilor cronice, dincolo de prezența hiperglicemiei cronice și a variabilității glicemice, sunt extrem de complexe dar pot fi încadrate în cinci mari categorii, la care mai recent s-au adăugat și factorii protectivi:[1,11-13]

- factori metabolici;
- factori hemodinamici;
- factori de creștere/citokine;
- factori intracelulari;
- sistem imun înnăscut (imunitatea nespecifică)

Factorii și mecanismele implicate vor fi prezentate sintetic, fiind dincolo de scopul acestui capitol de a prezenta în detaliu aceste mecanisme, dar principalele aspecte redate sunt utile pentru a înțelege aspectele generale legate de riscul de complicații și potențialele intervenții terapeutice.

21.1.4.1. Factorii metabolici

Sunt reprezentați de produșii avansați de glicare, calea poliol și biosinteza de hexamină – tabelul 21.1.3.

Tabelul 21.1.3. Factorii metabolici și mecanismele implicate în apariția complicațiilor microvasculare[1,11-13]

Factori metabolici	
Produșii avansați de glicare (AGE- *advanced glycation products*)	Între glucoză/alți compuși carbonil și diferite proteine, lipide, acizi nucleici sau baze Schiff au loc reacții non-enzimatice (reacții Maillard) din care rezultă produși amadori, iar prin reconfigurarea acestora apar AGE. Aceștia interacționează cu receptori specifici (cei mai cunoscuți fiind RAGE) sau acționează prin căi nelegate de receptori și induc modificări structurale și funcționale intra- și extracelulare care sunt urmate de creșterea stresului oxidativ, modularea activării celulare, expresia de citokine și factori de creștere. Potențial terapeutic: molecule care acționează prin blocarea formării de AGE sau blocarea receptorilor (RAGE) au fost studiate în trialuri clinice; datele sunt insuficiente pentru utilizarea ca medicamente de uz uman.

	Piridoxamina, o formă de vitamina B6, a arătat unele beneficii în nefropatia diabetică.
Calea aldoz-reductază/poliol	În prezența hiperglicemiei la nivelul țesuturilor în care preluarea glucozei nu este dependentă de insulină (retina, cristalin, nervi, perete vascular), o parte din glucoză urmează calea poliol. Prima reacție este transformarea glucozei în sorbitol mediată de aldoz-reductază care consumă NADPH (nicotinamidă-adenină dinucleotid fosfat) și îl transformă în NADP+, ulterior sorbitolul este transformat în fructoză cu ajutorul sorbitol-dehidrogenazei și cu transformarea NAD+ în NADH. Consecințele activării căii poliol sunt: • creșterea concentrației de sorbitol intracelular, cu efect osmotic care ar conduce la distrucții celulare; date recente arată că nivelul de sorbitol intracelular este prea redus pentru a produce un efect semnificativ; • scăderea NADPH (prin consumul în calea poliol) produce o scădere a capacității de regenerare a glutationului redus, ceea ce duce la creșterea stresului oxidativ (cu creșterea nivelului intracelular de specii reactive de oxigen care nu mai pot fi reduse de glutation); • scăderea legării glutationului de proteinele intracelulare duce și la o reducere a producției de acid nitric. Potențial terapeutic: mai mulți inhibitori ai aldoz-reductazei au fost testați în studii clinice, dar cu efecte neconvingătoare.
Calea hexozaminei	Aproximativ 2-3% din metabolizarea glucozei are loc pe calea sintezei de hexozamină. Aceasta constă în transformarea fructoză-6-fosfat în glucozamină-6-fosfat, reacție catalizată și limitată de glutamină: fructoză-6-fosfat-amidotransferază (GFAT); ulterior se produce uridină-5-difosfat-N-acetilglucozamină (UDP-N-acetilglucozamină) care este un precursor al unor molecule diverse, inclusiv citokine. Inhibarea GFAT ar avea potențial de blocare a eliberării de citokine cu rol în dezvoltarea complicațiilor diabetului.

21.1.4.2. Factorii hemodinamici

Rolul valorilor crescute ale tensiunii arteriale (TA) și al modificărilor fluxului sangvin este bine demonstrat în apariția complicațiilor microvasculare. Mecanismele sunt reprezentate de modificări la nivelul sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) și de sistemul endotelinei care, pe lângă rolul hemodinamic, au și rol autocrin și paracrin.[1,13]

Activarea SRAA are ca efecte:[14]

- creșterea TA cu favorizarea leziunilor vasculare;
- creșterea inflamației și a stresului oxidativ (cu creșterea producției de specii reactive de oxigen) prin angiotensina II (ANGII);
- remodelarea vasculară;
- la nivel renal, ANG II în exces produce scleroză glomerulară, fibroză tubulo-interstițială și reducerea masei de nefroni;
- la nivel retinian, ANGII are rol de a menține homeostazia locală, controlul vasoconstricției, funcția celulelor gliale și neuromodulare; hiperproducția de ANGII are efecte nefavorabile.

Importanța SRAA este susținută și de faptul că blocantele acestui sistem reprezintă terapia-standard în nefropatia diabetică/boala renală cronică diabetică cu efecte de reducere a albuminuriei și declinului funcției renale, unele efecte favorabile fiind dovedite și pentru retinopatia diabetică.[14]

Sistemul endotelinei este compus din endotelina 1-3 și doi receptori, endotelina-1 (EN-1), fiind cel mai puternic vasoconstrictor. Activarea receptorului A de endotelină produce vasoconstricție și proliferare celulară, iar a receptorului B eliberarea de oxid nitric și vasodilatație. Blocarea receptorilor

de endotelină, mai ales cei cu activitate specifică pentru receptorul A, au demonstrat unele efecte favorabile în nefropatia diabetică (studii animale și pe om).[1]

21.1.4.3. Factori de creștere/citokine

- Hormonul de creștere (GH) și insulin- like growth factor I (IGF- I) au fost printre primii studiați în relație cu complicațiile cronice ale diabetului. IGF-1 stimulează eliberarea de VEGF cu stimularea angiogenezei și proliferării vasculare, contribuie la distrugerea barierei vase-retină și, de asemenea, produce îngroșarea membranei bazale la nivel vascular și pierderea de pericite;[15]
- Transforming growth factor (TGF)/connective tissue growth factor (CTGF). Superfamilia TGF-β este implicată în numeroase procese biologice, subtipurile β1-3 având rol de stimulare a sintezei matricei extracelulare, iar CTGF este mediator pentru TGF- β. Ambele tipuri de factori de creștere sunt implicați în patogeneza complicațiilor retiniene și renale ale DZ;[1]
- Vascular endothelial growth factor (VEGF). Familia VEGF include mai multe forme izomerice, cu rol de creștere a permeabilității vasculare și de stimulare a diferențierii și proliferării celulelor endoteliale. Când sunt suprastimulați, contribuie la apariția modificărilor din complicațiile microvasculare. Producția lor este stimulată de alte citokine și factori de creștere, inclusiv IGF-1. Există antagoniști de VEGF/receptori de VEGF care sunt utilizați ca terapie standard în tratamentul retinopatiei diabetice și edemului macular;[1]
- Superfamilia Tumour necrosis factor (TNF) este implicată în reglarea răspunsului imun, inflamație, moarte celulară și contribuie prin diverse mecanisme la apariția complicațiilor cronice.[1]

21.1.4.4. Factorii intracelulari

Dintre factorii intracelulari, cel mai studiat este activarea căii diacilglicerol (DAG)–proteinkinaza C (PKC). PKC este o cale stimulată de mulți mediatori- factori metabolici, hemodinamici, de creștere și a cărei activare duce la fosforilarea a numeroase proteine, cu modificarea funcției acestora și efecte biologice diverse. Sinteza de DAG, care se produce din glucoză pe calea triază-fosfat, este accentuată în hiperglicemie, DAG fiind un puternic stimulator al căii PKC. Creșterea activității PKC este urmată de injurii tisulare în prezența hiperglicemiei și de modificări metabolice și biochimice. Activitatea mitogen-activated protein kinase (MAPK) este crescută prin stimularea activității EN-1 în prezența hiperglicemiei, iar PKC este un efector tisular al acestei căi. Molecule care inhibă PKC au fost testate pe modele animale și în studii la om, dar fără rezultate convingătoare în reducerea complicațiilor DZ.[1,16]

Calea DAG-PKC, alături de căile AGE, aldoz-reductază/poliol și hexozaminei, a fost inclusă în teoria unificatoare a patogenezei complicațiilor cronice propusă de Brownlee în 2005 și care consideră că toate cele patru căi derivă de la nivelul lanțului de transport al electronului de la nivel mitocondrial, cu creșterea producției de superoxid în mitocondrie care induce rupturi în catena de ADN nuclear, cu activarea poli (ADP-riboz) polimerazei (PARP). PARP reduce activitatea GAPDH (gliceraldehid-3 fosfat dehidrogenaza) care activează mai apoi cele patru căi.[11] Această ipoteză nu este contrazisă de noile date, care vin să completeze mecanismele complexe care stau la baza apariției complicațiilor cronice ale DZ.[17]

Un factor de risc suplimentar este reprezentat de modificările spectrului lipidic și asocierea cu riscul de complicații nu doar macro-, ci și microvasculare, deși datele nu sunt la fel de concludente ca în cazul altor factori de risc. Astfel, valori crescute de trigliceride, HDLc și LDLc, precum și o variabilitate crescută a acestora au fost asociate cu risc mai mare de dezvoltare a nefropatiei și neuropatiei diabetice.[18] În cazul retinopatiei diabetice, cele mai concludente date sunt legate de relația între LDL-colesterol, respectiv lipoproteina (a) și riscul de apariție și progresie a retinopatiei diabetice.[19]

Cu toate acestea, fenofibratul, un antihiperlipidemiant cu efect principal pe reducerea trigliceridelor, a demonstrat efecte de reducere a progresiei retinopatiei diabetice în DZ tip 2 dar nu și a apariției acesteia; mecanismul care se presupune că ar explica aceste efecte este mai degrabă unul antiinflamator și de reducere a modificărilor peretelui vascular ca urmare a activării PPAR-alpha.[20]

21.1.4.5. Sistemul imun înnăscut

Sistemul imun înnăscut are un rol important în dezvoltarea complicațiilor cronice ale diabetului, prin modificări induse de hiperglicemie ale funcției neutrofilelor, macrofagelor, celulelor natural killer care produc un status proinflamator, o reducere a clearence-ului patogenilor și creșterea susceptibilității la infecții. Activarea sistemului complementului cu creșterea C3 duce la generarea de membrane attack complex (MAC), care produc liza, distrucția și activarea celulelor-țintă. Un rol important îl are și hiperproducția de citokine pro-inflamatorii cum este proteina C reactivă, interleukinele (IL) 1 și 6 și TNFα. Au fost descrise și mecanisme care aparțin sistemului imun adaptatic, cu modificări ale funcției limfocitelor T și B în prezența hiperglicemiei.[21]

21.1.4.6. Factori protectori

Date mai recente din literatură arată că, pe lângă factorii de risc pentru complicații cronice, există o serie de factori protectivi, atât la nivel sistemic, cât și la nivel tisular în anumite țesuturi specifice.[13] Oarecum paradoxal, anumiți factori pot acționa atât în sens de promovare a modificărilor specifice din complicațiile cronice, cât și ca factori protectori la nivelul altor țesuturi. Un exemplu ar fi VEGF, care este crescut în formele proliferative de retinopatie ca răspuns la hipoxie și promovează neovascularizația, în timp ce la nivelul arterelor periferice sau coronare pot exista valori scăzute, care nu permit dezvoltarea circulației colaterale și agravează ischemia; în acest sens, VEGF la nivelul zonelor ischemice ar promova vindecarea ulcerațiilor prin creșterea vascularizației, având deci rol protector.[13,22]

Domeniul legat de rolul factorilor protectori este unul în plină cercetare, vom menționa doar câteva exemple care au fost confirmate în studii deja publicate.[13]

Factori protectori sistemici: factori de creștere- insulina, IGF-1 și 2, VEGF; HDL; vitaminele C, D, E; enzime circulante antioxidante- catalaza; molecule antiinflamatoare- flavonoizi, citokine IL4, 10, 13, acizi grași omega 3, etc.

Factori protectori tisulari: IGF-1 și 2, VEGF, oxidul nitric, compuși antioxidanți- vitamine, acid alfa-lipoic, carotenoizi, coenzima Q10, etc.

În concluzie, mecanismele de apariție ale complicațiilor cronice specifice diabetului zaharat sunt foarte complexe și interferă nu doar cu factorii metabolici legați de hiperglicemia *per se.* O dovadă indirectă este și faptul că moleculele din clasa incretinelor și a inhibitorilor transportului renal al glucozei au efecte de protecție împotriva complicațiilor, în particular cardiovasculare și renale, independente de reducerea glicemiei și care pot fi explicate prin efectele lor hemodinamice, anti-inflamatoare și de modulare a sistemului imun.

Bibliografie:

1. Flyvbjerg A. Pathogenesis of Microvascular Complications In: Holt RI, Flyvbjerg A, editors. Textbook of diabetes: Sixth edition. Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell; 2024. p. 615–27.

2. Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993 Sep 30;329(14):977-86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401.

3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective

Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):837-53. Erratum in: Lancet 1999 Aug 14;354(9178):602.
4. Chen LQ, Cheung LS, Feng L, Tanner W, Frommer WB. Transport of Sugars. Annual Review of Biochemistry. 2015 Jun 2;84(1):865–94.
5. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group; Lachin JM, Genuth S, Cleary P, Davis MD, Nathan DM. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. N Engl J Med. 2000 Feb 10;342(6):381-9. doi: 10.1056/NEJM200002103420603. Erratum in: N Engl J Med 2000 May 4;342(18):1376.
6. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Oct 9;359(15):1577-89. doi: 10.1056/NEJMoa0806470.
7. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. Diabetes Care. 2016 May;39(5):686-93. doi: 10.2337/dc15-1990.
8. Adler AI, Coleman RL, Leal J, Whiteley WN, Clarke P, Holman RR. Post-trial monitoring of a randomised controlled trial of intensive glycaemic control in type 2 diabetes extended from 10 years to 24 years (UKPDS 91). Lancet. 2024 Jul 13;404(10448):145-155. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00537-3.
9. Huang L, Pan Y, Zhou K, Liu H, Zhong S. Correlation Between Glycemic Variability and Diabetic Complications: A Narrative Review. Int J Gen Med. 2023 Jul 21;16:3083-3094. doi: 10.2147/IJGM.S418520.
10. Sami A, Javed A, Ozsahin DU, Ozsahin I, Muhammad K, Waheed Y. Genetics of diabetes and its complications: a comprehensive review. Diabetol Metab Syndr. 2025 Jun 2;17(1):185. doi: 10.1186/s13098-025-01748-y.
11. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes. 2005 Jun;54(6):1615-25. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615.
12. Ohiagu FO, Chikezie PC, Chikezie CM. Pathophysiology of diabetes mellitus complications: Metabolic events and control. Biomed. Res. Ther. 2021 Mar. 31;8(3):4243-57. doi: 10.15419/bmrat.v8i3.663
13. Yu MG, Gordin D, Fu J, Park K, Li Q, King GL. Protective Factors and the Pathogenesis of Complications in Diabetes. Endocr Rev. 2024 Mar 4;45(2):227-252. doi: 10.1210/endrev/bnad030.
14. Pop D, Dădârlat-Pop A, Tomoaia R, Zdrenghea D, Caloian B. Updates on the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and the Cardiovascular Continuum. Biomedicines. 2024 Jul 17;12(7):1582. doi: 10.3390/biomedicines12071582.
15. Malepati A, Grant MB. The Role and Diagnostic Potential of Insulin-like Growth Factor 1 in Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. Int J Mol Sci. 2025;26(9):3961. Published 2025 Apr 22. doi:10.3390/ijms26093961.
16. Kolczynska K, Loza-Valdes A, Hawro I, Sumara G. Diacylglycerol-evoked activation of PKC and PKD isoforms in regulation of glucose and lipid metabolism: a review. Lipids Health Dis. 2020 May 28;19(1):113. doi: 10.1186/s12944-020-01286-8.
17. Iacobini C, Vitale M, Pesce C, Pugliese G, Menini S. Diabetic Complications and Oxidative Stress: A 20-Year Voyage Back in Time and Back to the Future. Antioxidants (Basel). 2021 May 5;10(5):727. doi: 10.3390/antiox10050727.

18. Karimi MA, Vaezi A, Ansari A, Archin I, Dadgar K, Rasouli A, et al. Lipid variability and risk of microvascular complications in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. BMC Endocr Disord. 2024 Jan 2;24(1):4. doi: 10.1186/s12902-023-01526-9.
19. Bryl A, Mrugacz M, Falkowski M, Zorena K. The Effect of Hyperlipidemia on the Course of Diabetic Retinopathy-Literature Review. J Clin Med. 2022 May 13;11(10):2761. doi: 10.3390/jcm11102761.
20. Kataoka SY, Lois N, Kawano S, Kataoka Y, Inoue K, Watanabe N. Fenofibrate for diabetic retinopathy. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Jun 13;6(6):CD013318. doi: 10.1002/14651858.CD013318.pub2.
21. Saadh MJ, Allela OQB, Kareem RA, Kyada A, Malathi H, Nathiya D, et al. Immune cell dysfunction: A critical player in development of diabetes complications. Curr Res Transl Med. 2025 Mar 29;73(3):103510.
22. Li Q, Onizuka S, Park K, Ma M, Fickweiler W, Park H, et al. Differential Effects of Retinol-Binding Protein 3 and Anti-VEGF Antibodies on Retinal Dysfunctions in Diabetic Retinopathy. Diabetes. 2025 May 1;74(5):787-797. doi: 10.2337/db24-0822.

Capitolul 21.2. Complicații oculare

Dana-Mihaela Ciobanu

Complicațiile oculare ale diabetului zaharat (DZ) sunt: retinopatia diabetică (RD), edemul macular, cataracta, glaucomul, tulburările de refracție, afectarea componentelor globului ocular și a anexelor, și oftalmoplegia. RD și cataracta reprezintă patologiile cele mai frecvente, cu prevalență în creștere.

21.2.1. Retinopatia diabetică și edemul macular cauzat de diabet

DZ este principala cauză de tulburări de vedere și cecitate în populația adultă la nivel global, deși RD poate fi prevenită și tratată. Pierderea vederii secundară RD determină consecințe grave atât la nivel individual cât și la nivel socioeconomic.

21.2.1.1. Fiziopatologie

Microangiopatia diabetică afectează capilarele și arteriolele retiniene conducând la perturbarea fluxului sanguin la acest nivel. Primele modificări identificate sunt microanevrismele și hemoragiile retiniene, iar acestea pot determina tulburări de vedere atunci când sunt situate la nivel macular. Suplimentar, exudarea proteinelor plasmatice rezultate în urma distrugerii barierei sanguine retiniene conduce la edem retinian, iar când edemul este localizat la nivelul foveei centrale, vederea centrală poate fi compromisă. Ulterior, ocluzia capilarelor din retina periferică induce ischemie și hipoxie, iar acestea stimulează formarea locală a neovascularizației ca urmare a eliberării factorului de creștere endotelial vascular (forma proliferativă a RD). Edemul macular este cauzat de acumularea de lichid în exces la nivel spațiului extracelular din zona maculară a retinei. Edemul macular poate apărea în orice stadiu a RD, însă este mai frecvent în stadiile avansate ale RD.

Mecanismele implicate în apariția RD și edemului macular cauzat de DZ sunt perturbările metabolice de la nivel retinian cauzate de hiperglicemia ce stimulează procesul de glicare non-enzimatică, activarea protein-kinazei C, a căilor hexozaminei și poliol. Stresul oxidativ, inflamația cronică și subclinică (proteina C-reactivă înalt sensibilă, citokine, chemokine, celule de adeziune moleculară), precum și deteriorarea structurilor anatomice locale (membrana bazală, celule endoteliale, pericite vasculare) au fost incriminate, de asemenea, ca factori ce intermediază relația dintre dereglările metabolice specifice DZ și perturbările fluxului sanguin retinian.[1-3]

21.2.1.2. Epidemiologie

Prevalența globală a RD este estimată între 30% și 40%, cu variații considerabile între țări și continente din cauza criteriilor utilizate pentru diagnostic, precum și a altor factori (de exemplu, accesului populației, frecvența evaluărilor de screening, dotările de infrastructură).[2]

Prevalența RD a înregistrat un trend descendent în ultimele trei decade (începând din anul 1990), mai ales formele severe,[4] în țările dezvoltate datorită managementului multifactorial și intensiv al DZ (control glicemic, tensional, lipidic) și a recomandărilor de screening periodic promovate de ghidurile clinice. Pe de altă parte, evidențe recente raportează o incidență în creștere[5] pe seama țărilor cu dezvoltare medie și redusă în pofida reducerii incidenței în țările înalt dezvoltate. Explicațiile posibile sunt creșterea globală a prevalenței DZ, stilul de viață nesănătos, creșterea speranței de viață și îmbătrânirea populației. Cifrele indicate sunt de 103 milioane de persoane afectate în anul 2020, cu perspectiva de creștere cu 25%, la 130 milioane în anul 2030 și 161 milioane în anul 2045. Astfel, în regiuni precum America de Nord și Europa prevalența estimată este cuprinsă între 10% și 18%, în timp ce, în regiuni precum Asia, Africa, America Centrală și de Sud prevalența estimată este cuprinsă între 20% și 47%.[6] Prevalența la nivel global a edemului macular cauzat de DZ este estimată la 7%.[7]

Persoanele cu DZ tip 1 prezintă, de regulă, primele semne de RD după cel puțin 10 ani de evoluție a DZ. Prevalența RD crește progresiv, altfel că aproape toate persoanele prezintă o formă de RD când durata DZ depășește 20 de ani, cu riscul cel mai mare de afectare retiniană severă în jurul duratei DZ de 25 de ani, urmând ca mai apoi riscul să scadă.[8] In trialul DCCT, 27% dintre pacienții cu DZ tip 1 prezentau edem macular la 9 ani de la diagnostic.[9]

Persoanele cu DZ tip 2 pot prezenta RD încă de la diagnosticul DZ în contextul dezechilibrului glicemic susținut cu durată de evoluție necunoscută. Însă, de regulă, incidența RD în formă severă este constantă în decursul timpului, cu mai puțin de 10% dintre persoane care vor necesita tratament. În pofida faptului că numărul de persoane cu DZ tip 2 este mult mai mare decât a celor cu DZ tip 1, incidența RD cu risc de afectare a vederii (în formele de RD proliferativă și maculopatie cauzată de diabet) este similară.[8]

21.2.1.3. Prevenție

Apariția și progresia RD și a edemului macular sunt influențate de:

- factori de risc nemodificabili: vârsta actuală, vârsta la diagnosticul DZ, durata DZ, sexul, etnia, predispoziția genetică, pubertatea, sarcina;
- factori de risc modificabili: hiperglicemia cronică (evaluată prin HbA1c, glicemia medie și variabilitatea glicemică), hipertensiunea arterială, hiperlipemia, obezitatea,[2,10] nefropatia diabetică, reducerea rapidă a HbA1c,[11] componente ale stilului de viață: fumatul, consumul crescut de alcool, sedentarismul, tulburările de somn.[12] Posibilitatea de a interveni și a optimiza controlul factorilor de risc modificabili a determinat ca aceștia să fie investigați mai frecvent decât factorii de risc nemodificabili.[8]

DCCT și UKPDS sunt trialurile clinice de reper ce au dovedit asocierea dintre controlul glicemic strict și riscul mai redus de RD în DZ tip 1, respectiv, DZ tip 2. Astfel, în studiul DCCT, grupul tratat intensiv (HbA1c medie 7,2%) a prezentat o reducere a incidenței cu 76% și a progresiei cu 54% a RD comparativ cu grupul tratat convențional (HbA1c medie 9,2%).[9] În studiul UKPDS, riscul de RD a fost mai redus cu 25% în grupul tratat intensiv, iar fiecare scădere a HbA1c cu 1% a redus riscul de apariție a RD cu 40% și riscul de cecitate cu 15%.[13]

21.2.1.4. Screening

RD se încadrează în categoria patologiilor ce pot beneficia de screening periodic datorită caracteristicilor sale: nu prezintă simptome în stadiile incipiente, este frecventă, poate fi identificată și tratată, iar procedura de screening este cost-eficientă. Barierele asociate screeningului, precum accesul, costul, anxietatea, timpul necesar, inducerea midriazei, negarea diagnosticului, pot fi adresate punctual de către personalul medical calificat implicat în procesul de educație terapeutică.[14]

Identificarea și tratarea la timp a RD poate preveni pierderea vederii, însă multe persoane aflate în stadii severe ale bolii nu sunt diagnosticate la timp din cauza absenței simptomelor, și pierd șansa de a primi tratament adecvat (fotocoagulare, terapie intravitreană). Țările care au implementat proceduri de screening pentru RD au obținut scăderea semnificativă a prevalenței acestei patologii.[15]

- *Cum se efectuează screeningul?*

Screeningul RD constă în evaluarea fundului de ochi prin oftalmoscopie directă sau indirectă cu scopul identificării leziunilor retiniene specifice DZ. Documentarea leziunilor cu ajutorul fotografiilor retiniene digitale (retinofotografii) permite stocarea imaginilor, analiza lor ulterioară, precum și compararea lor în dinamică pentru stabilirea gradului de progresie în timp. Avantajul retinofotografiei constă în posibilitatea realizării imaginilor de către personal instruit (tehnician, optometrist, asistent medical, medic) și evaluării acestora de către personal calificat (medic oftalmolog), chiar și în sistem de telemedicină, în timp real, sau automat prin algoritmi de analiză a imaginilor.[16,17]

Food and Drug Administration din Statele Unite ale Americii a aprobat până în prezent trei sisteme autonome de inteligență artificială pentru screeningul RD,[11] și altele sunt în curs de evaluare.[18]

Evaluarea fundului de ochi poate fi realizată atât cu midriază cât și fără midriază. Midriaza îmbunătățește calitatea imaginilor și crește specificitatea diagnosticului RD, însă prelungește timpul de examinare, creează disconfort pacientului și, indirect, descurajează screeningul pentru RD.[14,19] Utilizarea unei camere mobile externe ce realizează multiple retinofotografii, chiar și în absența midriazei,[20] poate crește șansele identificării RD.[21]

Tomografia în coerență optică, cunoscută sub acronimul OCT, oferă date despre volumul și grosimea retinei. Astfel, vizualizarea tridimensională a retinei permite identificarea modificărilor patologice specifice edemului macular cauzat de DZ și orientează specialistul pentru luarea de decizii privind tratamentul. Investigația este cost-eficientă atunci când există suspiciunea de edem macular, însă costul echipamentului necesar și a personalului medical calificat nu justifică utilizarea OCT pentru screeningul RD la toți pacienții cu DZ.[22,23] Ca perspectivă, screeningul RD și a edemului macular ar putea fi realizat folosind camera unui smartphone pentru obținerea imaginilor (în curs de validare în studii clinice).[24]

- *Când se efectuează screeningul?*

Asociația Americană de Diabet recomandă realizarea screeningului în momentul diagnosticului DZ tip 2, respectiv, în termen de 5 ani de la debutul DZ tip 1 prin examinarea oftalmologică completă de către medicul oftalmolog. În condițiile examenului de fund de ochi normal și a echilibrului glicemic susținut, screeningul RD se repetă la fiecare 1-2 ani. În prezența RD, reevaluarea oftalmologică se efectuează cel puțin anual, și se completează cu investigații suplimentare, după caz.[11]

Sarcina instalată în prezența diagnosticului cunoscut de DZ crește riscul de RD. Femeile cu DZ tip 1 sau DZ tip 2 care planifică sarcină vor fi evaluate înainte de sarcină, apoi în fiecare trimestru de sarcină și la un an după naștere pentru a surprinde apariția și/sau progresia RD. O situație aparte o au femeile cu diabet gestațional, la care s-a dovedit că nu este necesar screeningul pentru RD întrucât nu există risc de a dezvolta RD.[11,25,26]

21.2.1.5. Diagnostic

Prezentarea clinică este variabilă, pornind de la forme complet asimptomatice la forme cu diferite grade de afectare a vederii până la afectarea severă și pierderea vederii uni- sau bilaterală. Afectarea vederii se manifestă prin scăderea acuității vizuale (pentru aproape sau departe), începețoșarea vederii, vedere fluctuantă, tulburări de percepție a culorilor (în edemul macular sau edemul de cristalin), diplopie, membrane, linii sau puncte ce se mișcă sau prezența flocoanelor în câmpul vizual (în hemoragiile în vitros), defecte ale câmpului vizual, perceperea distorsionată a imaginilor (în dezlipirea de retină).

Evaluarea oftalmologică va cuprinde examinarea:

- irisului pentru identificarea prezenței vaselor de sânge anormale (neovascularizaţia);
- cristalinului pentru identificarea cataractei;
- camerei posterioare a ochiului pentru identificarea prezenței sângelui în vitros sau a celulelor pigmentare provenite din dezlipirea de retină;
- fundului de ochi pentru identificarea prezenței microanevrismelor, hemoragiilor, exudatelor moi/vătoase, exudatelor dure, dilatărilor venoase cu aspect de „mătănii venoase”, anomaliilor microvasculare intraretiniene, edemului retinian sau macular, neovascularizaţiei (Figurile 21.2.1. și 21.2.2.);
- papilei nervului optic (discul optic și zona din jurul acestuia 1 diametru) pentru identificarea prezenței neovascularizaţiei discului, palorii, modificărilor specifice glaucomului.

În plus, angiografia cu fluoresceină identifică absența perfuziei capilare retiniene și a neregularităților regiunii foveale, iar angiografia cu OCT permite detectarea modificărilor predictive pentru apariția și gradul de severitate a RD.[27]

Scala de severitate International Clinical Diabetic Retinopathy (ICDR)[28] este varianta simplificată pentru utilizare în clinică a cunoscutei scale de diagnostic ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study).[6,29] Scala ICDR este prezentată în Tabelul 21.2.1.

Tabelul 21.2.1. Scala de severitate International Clinical Diabetic Retinopathy[28]

Stadiul	Forma	Caracteristicile
Stadiul 1	fără retinopatie	fără modificări retiniene
Neproliferativă		
Stadiul 2	Ușoară	• microanevrisme
Stadiul 3	Moderată	• microanevrisme; • hemoragii punctiforme; • exudate dure; • anomalii microvasculare intraretiniene; • fără semne de RD severă.
Stadiul 4	Severă	• creșterea numărului de hemoragii retiniene și microanevrisme (>20 în fiecare cadran); • anomalii microvasculare intraretiniene marcate; • anomalii venoase marcate; • exudate moi.
Proliferativă		
Stadiul 5		• neovascularizaţia discului optic, retinei, irisului; • hemoragie în vitros; • fibroză și contracție, dezlipire de retină prin tracțiune; • edemul macular: prezent sau absent (dacă este prezent: clasificat ca ușor/ moderat/ sever).

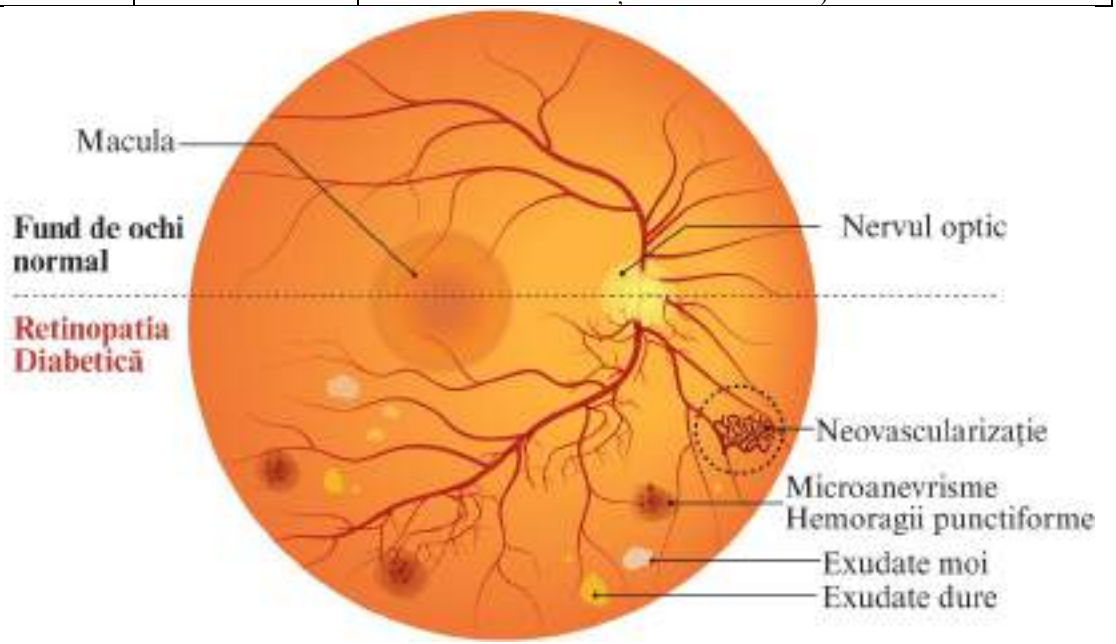


Figura 21.2.1. Examen fund de ochi (Creat în BioRender https://BioRender.com/k2mmz8u)

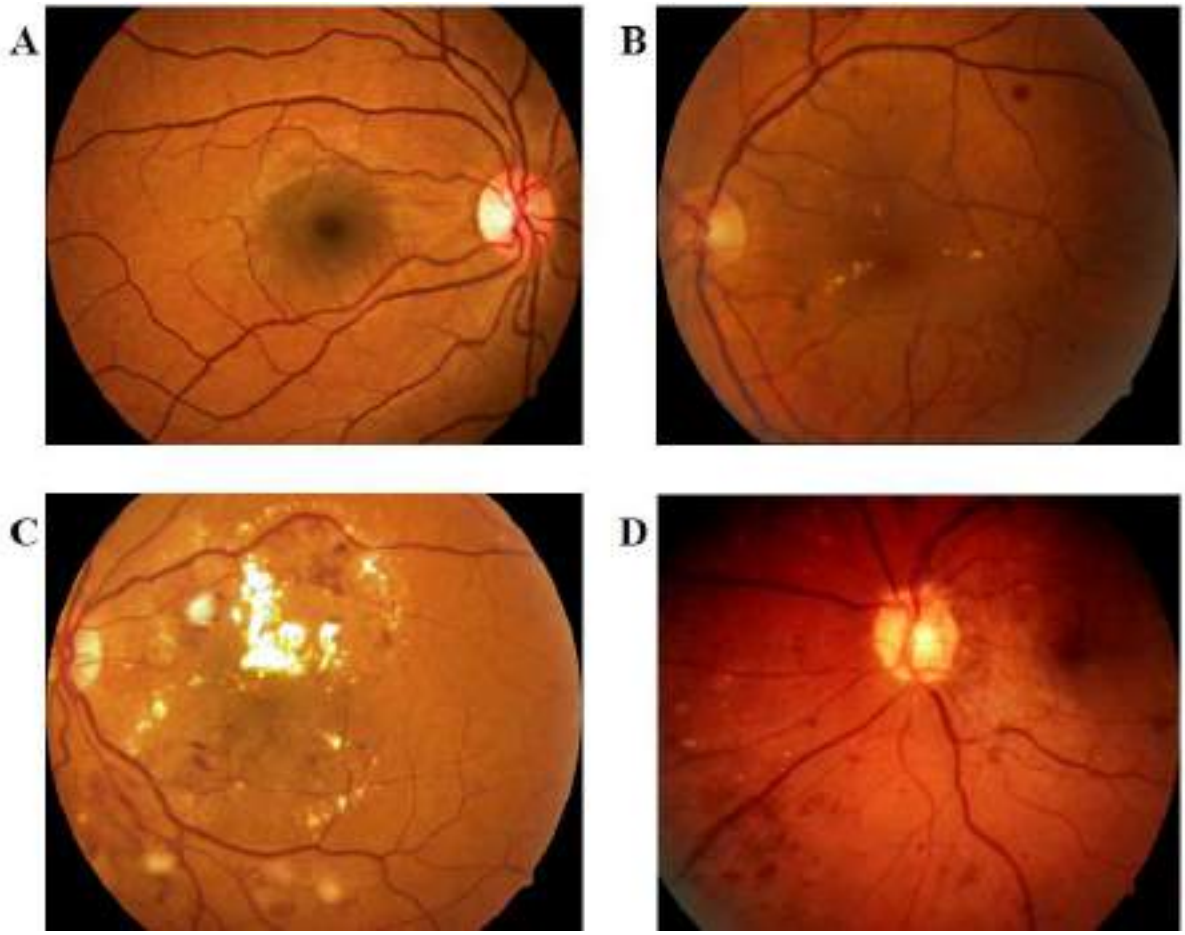


Figura 21.2.2. Examen fund de ochi: (A) aspect normal, (B) retinopatie diabetică neproliferativă moderată, (C) retinopatie diabetică neproliferativă severă cu edem macular, (D) retinopatie diabetică proliferativă. Imaginile provin din arhiva Centrului Clinic de Diabet, nutriție, boli metabolice Cluj-Napoca

In Figura 21.2.3. este prezentată evaluarea prin OCT a retinei.

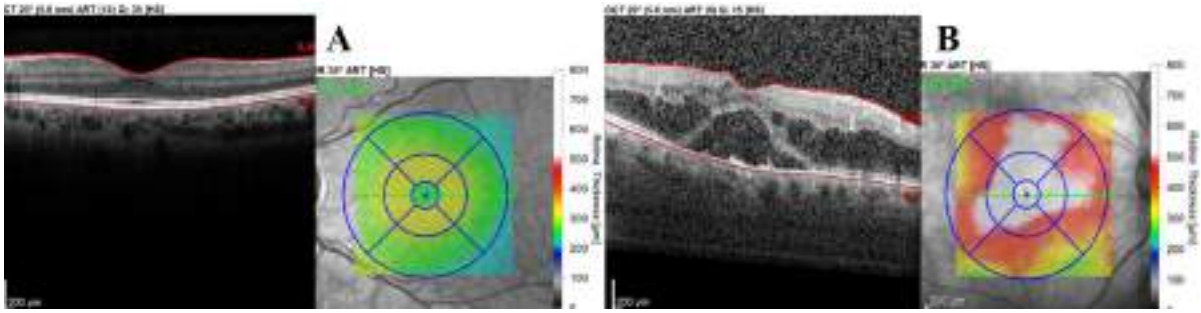


Figura 21.2.3. Tomografie în coerență optică: (A) aspect normal, (B) edem macular cauzat de diabet. Imaginile provin din arhiva Centrului Clinic de Diabet, nutriție, boli metabolice Cluj-Napoca

21.1.1.6. Tratament

Tratamentul RD constă în controlul factorilor de risc și intervenții specifice adresate stadiilor mai avansate. Controlul factorilor de risc se referă la obținerea și menținerea controlului glicemic, tensional și lipidic.

Deși nu există o recomandare specifică de prevenție a RD în situația intensificării tratamentului antihiperglicemiant, ar trebui luat în considerare faptul că îmbunătățirea rapidă a controlului glicemic poate agrava RD, în mod paradoxal.[30] În acest sens, terapia cu analogi de GLP-1 (dulaglutidă,

liraglutidă, semaglutidă) s-a asociat cu riscul de progresie a RD- date provenite din analize post-hoc ale trialurilor clinice randomizate.[31,32] Deși nu există o asociere directă între utilizarea analogilor de GLP-1 și apariția RD, reducerea rapidă a HbA1c ca urmare a intensificării tratamentului antihiperglicemiant ar putea explica agravarea RD.[33] Studiul "Long-term Effects of Semaglutide on Diabetic Retinopathy in Subjects With Type 2 Diabetes" (FOCUS) este un trial clinic randomizat semaglutida injectabilă vs. placebo având ca obiectiv primar progresia RD (≥3 stadii ETDRS) pe o perioadă de 5 ani (https://clinicaltrials.gov/study/NCT03811561); studiul se va încheia în anul 2026 și va contribui la clarificarea relației între terapia cu analogi de GLP-1 și riscul de progresie al RD. Terapia cu inhibitori de SGLT2 s-a asociat cu risc mai redus de progresie a RD comparativ cu alte terapii antihiperglicemiante.[34,35] Insulinoterapia prin pompă de insulină comparativ cu administrarea de injecții multiple zilnic a demonstrat atât reducere[36] cât și neutralitate[37] în privința riscului de progresie a RD în DZ tip 1.

Terapia cu fenofibrat este aprobată pentru controlul lipidic, iar la pacienții cu DZ și hipertrigliceridemie a fost evaluată în analizele secundare ale trialurilor clinice FIELD și ACCORD, demonstrând reducerea necesității tratamentului de fotocoagulare laser, respectiv a riscului progresiei RD, cu beneficii mai mari în rândul pacienților deja diagnosticați cu RD.[38] Deși există unele evidențe favorabile,[39] fenofibratul nu este aprobat pentru tratamentul RD, cu excepția Australiei.

Intervențiile specifice adresate stadiilor avansate de RD sunt:

- administrarea intravitreană de anti-VEGF (factorul de creștere endotelial vascular);

Terapia cu Bevacizumab,[40] Aflibercept[41] și Ranibizumab[42] (aprobate de Agenția Europeană a Medicamentului) au dovedit reducerea semnificativă a progresiei RD în trialuri clinice randomizate. Administrarea lor intraoculară prin porturi specifice, respectiv sub formă de picături oftalmice este în curs de evaluare.[43]

- administrarea de anticorpi monoclonali (Faricimab) și fragment de anticorp umanizat cu lanț unic (Brolucizumab) în edemul macular cauzat de DZ;
- fotocoagularea laser panretiniană;
- administrarea intravitreană de corticoizi: dexametazonă (sub formă de implant intravitrean), triamcinolon, flucinolon;
- chirurgia ochiului în formele avansate de RD (dezlipire de retină, hemoragii persistente, fibroză extinsă): vitrectomie.[44]

Intervențiile specifice pot avea efecte adverse precum: risc de dezlipire de retină, endoftalmită și cataractă după administrarea de anti-VEGF; risc de cataractă și glaucom după administrarea de corticosteroizi intravitrean; scăderea vederii nocturne și periferice, neovascularizația coroidiană după fotocoagulare laser retiniană.

Alte recomandări sunt:

- activitate fizică,[45] cu mențiunea că în formele de RD proliferativă și non-proliferativă severă este prudent de evitat exercițiile fizice intense, atât aerobice cât și de rezistență, din cauza riscului de hemoragie intravitreeană și de dezlipire de retină;
- renunțarea la fumat;
- consumul moderat de alcool;[46]
- alimentația bogată în vitaminele A, C, D, E, de grup B,[47,48] precum și suplimente ce conțin luteină, acid alpha-lipoic, zeaxantină și N-acetilcisteină[49] (Figura 21.2.4).

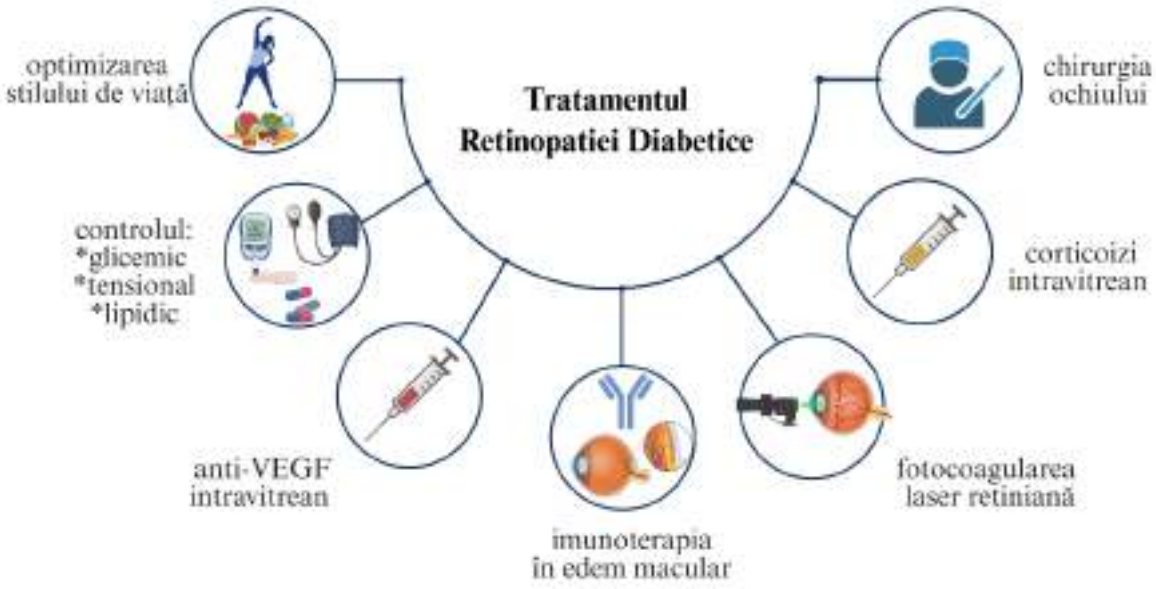


Figura 21.2.4. Tratamentul retinopatiei diabetice şi a edemului macular cauzat de diabet.
(Creat în BioRender https://BioRender.com/k2mmz8u)

Asociația Americană de Diabet formulează o serie de recomandări cu cel mai înalt nivel de evidență (A) privind tratamentul RD:

1. Pacienții cu următoarele afecțiuni vor fi îndrumați către medicul oftalmolog cu experiență în tratamentul RD:
- edem macular cauzat de DZ, indiferent de gravitate;
- RD neproliferativă în stadiu cel puțin moderat;
- RD proliferativă
2. Pacienții cu RD proliferativă (risc crescut) și neproliferativă severă (cazuri selectate) au indicație de fotocoagulare laser panretiniană.
3. Pacienții cu RD proliferativă pot beneficia de administrarea intravitreeană de anti-VEGF ca alternativă la fotocoagularea laser retiniană clasică.
4. Pacienții cu edem macular cauzat de DZ cu afectarea regiunii foveale și afectarea vederii au indicație de administrarea intravitreeană de anti-VEGF ca prima linie de tratament.
5. Pacienții cu edem macular persistent cauzat de DZ tratat anterior cu anti-VEGF sau care nu au indicație pentru anti-VEGF pot beneficia de fotocoagulare laser maculară focală sau injecții intravitreene cu corticosteroizi
6. Prezența RD nu reprezintă contraindicație la tratamentul cu acid acetilsalicilic pentru protecție cardiovasculară întrucât acesta nu crește riscul de hemoragie retiniană.[11]

21.2.1.7. Prognostic

Progresia RD spre forme mai avansate și risc de pierdere a vederii este corelată cu stadiul RD, conform studiilor ETDRS. Cecitatea este consecința cea mai severă a RD.[6,29]

21.2.1.8. Perspective

Noi terapii adresate RD și edemului macular cauzat de DZ sunt în curs de evaluare în numeroase trialuri clinice, inclusiv metode noi de administrare precum sistemele de tip port, implanturi intravitreene și picături oftalmice. Clasele terapeutice vizate sunt inhibitori ai factorului de creștere endotelial, antiinflamatoare, imunomodulatoare, agenți neuroprotectori și antiapoptotici. Tele-oftamologia cu utilizarea algoritmilor automați de inteligență artificială este în plină dezvoltare.[44,50]

21.2.2 Alte complicații oculare

Cataracta și glaucomul apar mai devreme la persoanele cu DZ decât în populația generală. De asemenea, ambele pot fi consecințe nedorite ale tratamentelor aplicate pentru RD (agenți anti-VEGF, corticosteroizi intravitean). Prezentarea clinică în cataractă include vederea în ceață, scăderea vederii nocturne și a abilității de a identifica culorile; în timp ce, prezentarea clinică în glaucom include durere oculară, diplopie, vedere în ceață și cercuri colorate în jurul luminilor strălucitoare. Examenul oftalmologic identifică prezența cataractei, uneori cu aspect specific de „fulg de nea" în DZ. Prezența glaucomului se stabilește pe baza măsurării presiunii intraoculare, ce identifică valori anormal crescute. Cataracta poate fi tratată prin intervenție chirurgicală de înlocuire a cristalinului, cu rată mică de complicații. Glaucomul se tratează prin administrare topică de medicație, terapie laser și intervenție chirurgicală, în cazurile selecţionate.[8,51,52]

Tulburările de refracție se pot manifesta temporar în urma reechilibrării rapide a hiperglicemiei cronice importante. Vederea în ceață apare ca o consecință a modificării presiunii osmotice plasmatice prin corectarea hiperglicemiei, în raport cu presiunea intraoculară. După excluderea prin examen oftalmologic complet a altor cauze posibile, temporizarea prescripției de ochelari timp de 4 săptămâni ar trebui luată în considerare.[53] Au fost raportate cazuri foarte rare de cataractă acută ce a necesitat implant de cristalin la pacienți tineri cu DZ tip 1 nou-diagnosticat, riscul fiind corelat cu niveluri mari de HbA1c la diagnostic.[54]

Afectarea componentelor globului ocular și a anexelor: conjunctivite, blefarite, irite, iridociclite, uveite, celulita orbitară (mucormicoza - o formă severă), keratopatia, sindromul ochiului uscat, sindromul ochiului roșu pot fi mai frecvent diagnosticate la persoanele cu DZ. După caz, stabilirea agentului patogen va fi urmată de tratament topic și sistemic.[55]

Oftalmoplegia este consecința afectării nervilor cranieni VI, III, IV (mononeuropatie diabetică) și se manifestă brusc, de regulă unilateral și remite spontan sau cu tratament neurotrofic.[56]

Bibliografia:

1. Flyvbjerg A. Pathogenesis of Microvascular Complications. In: Holt RIG, Flyvbjerg A, editors. Textbook of Diabetes, Sixth Edition. Oxford: Wiley-Blackwell; 2024. p. 615–628.
2. Ting DS, Cheung GC, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. Clin Exp Ophthalmol. 2016;44(4):260-77. doi: 10.1111/ceo.12696.
3. American Academy of Oftalmology. Diabetic Retinopathy Pathophysiology [Internet]. 2025 [cited 2025 Jul 3]. Available from: https://eyewiki.org/Diabetic_Retinopathy_Pathophysiology
4. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. Diabetologia. 2019 Jan;62(1):3-16. doi: 10.1007/s00125-018-4711-2.
5. VanderBeek BL, Yu Y, Cardillo S, Hubbard R. Twenty-Year Trends in Prevalence and Incidence of Diabetic Retinal Disease. Ophthalmology. 2025 Jul;132(7):767-774. doi: 10.1016/j.ophtha.2025.01.022.
6. Tan TE, Wong TY. Diabetic retinopathy: Looking forward to 2030. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Jan 9;13:1077669. doi: 10.3389/fendo.2022.1077669.
7. Varma R, Bressler NM, Doan QV, Gleeson M, Danese M, Bower JK, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States. JAMA Ophthalmol. 2014 Nov;132(11):1334-40. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.2854.
8. Bek T. Diabetic Retinopathy. In: Holt RIG, Flyvbjerg A, editors. Textbook of Diabetes, Sixth Edition. Oxford: Wiley-Blackwell; 2024. p. 629–639.

9. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. The New England journal of medicine 2000; 342: 381–389. doi: 10.1056/NEJM200002103420603.
10. Yin L, Zhang D, Ren Q, Su X, Sun Z. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in diabetic patients: A community based cross-sectional study. Medicine (Baltimore). 2020 Feb;99(9):e19236. doi: 10.1097/MD.0000000000019236.
11. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S252-S265. doi: 10.2337/dc25-S012.
12. Pereira-Payo D, Denche-Zamorano Á, Mendoza-Muñoz M, Pastor-Cisneros R. Diabetes Eye Disease Sufferers and Non-Sufferers Are Differentiated by Sleep Hours, Physical Activity, Diet, and Demographic Variables: A CRT Analysis. Healthcare (Basel). 2024 Nov 23;12(23):2345. doi: 10.3390/healthcare12232345.
13. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. JAMA. 2007 Aug 22;298(8):902-16. doi: 10.1001/jama.298.8.902.
14. Donaghue KC, Liew G. Measuring Outcomes of Diabetic Retinopathy Screening: What Is Important? Diabetes Care. 2024 Jun 1;47(6):930-932. doi: 10.2337/dci24-0021.
15. Das T, Takkar B, Sivaprasad S, Thanksphon T, Taylor H, Wiedemann P, et al. Recently updated global diabetic retinopathy screening guidelines: commonalities, differences, and future possibilities. Eye (Lond). 2021 Oct;35(10):2685-2698. doi: 10.1038/s41433-021-01572-4.
16. Lanzetta P, Sarao V, Scanlon PH, Barratt J, Porta M, Bandello F, Loewenstein A; Vision Academy. Fundamental principles of an effective diabetic retinopathy screening program. Acta Diabetol. 2020 Jul;57(7):785-798. doi: 10.1007/s00592-020-01506-8.
17. Lim JI, Regillo CD, Sadda SR, Ipp E, Bhaskaranand M, Ramachandra C, Solanki K. Artificial Intelligence Detection of Diabetic Retinopathy: Subgroup Comparison of the EyeArt System with Ophthalmologists' Dilated Examinations. Ophthalmol Sci. 2022 Sep 30;3(1):100228. doi: 10.1016/j.xops.2022.100228.
18. Wolf RM, Channa R, Liu TYA, Zehra A, Bromberger L, Patel D, et al. Autonomous artificial intelligence increases screening and follow-up for diabetic retinopathy in youth: the ACCESS randomized control trial. Nat Commun. 2024 Jan 11;15(1):421. doi: 10.1038/s41467-023-44676-z.
19. Shi L, Wu H, Dong J, Jiang K, Lu X, Shi J. Telemedicine for detecting diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. Br J Ophthalmol. 2015 Jun;99(6):823-31. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305631.
20. Hussain N, Edraki M, Tahhan R, Sanalkumar N, Kenz S, Akasha NK, et al. Telemedicine for diabetic retinopathy screening using an ultra-widefield fundus camera. Clin Ophthalmol. 2017 Aug 14;11:1477-1482. doi: 10.2147/OPTH.S135287.
21. Fukuo M, Kondo M, Hirose A, Fukushima H, Ikesugi K, Sugimoto M, et al. Screening for diabetic retinopathy using new mydriasis-free, full-field flicker ERG recording device. Sci Rep. 2016 Nov 8;6:36591. doi: 10.1038/srep36591.
22. Leal J, Luengo-Fernandez R, Stratton IM, Dale A, Ivanova K, Scanlon PH. Cost-effectiveness of digital surveillance clinics with optical coherence tomography versus hospital eye service follow-up for patients with screen-positive maculopathy. Eye (Lond). 2019 Apr;33(4):640-647. doi: 10.1038/s41433-018-0297-7.
23. Sauesund ES, Hertzberg SNW, Jørstad ØK, Moe MC, Erke MG, Fosmark DS, Petrovski G. A health economic pilot study comparing two diabetic retinopathy screening strategies. Sci Rep. 2024 Jul 6;14(1):15618. doi: 10.1038/s41598-024-66405-2.

24. de Oliveira JAE, Nakayama LF, Zago Ribeiro L, de Oliveira TVF, Choi SNJH, Neto EM, et al. Clinical validation of a smartphone-based retinal camera for diabetic retinopathy screening. Acta Diabetol. 2023 Aug;60(8):1075-1081. doi: 10.1007/s00592-023-02105-z.
25. Chandrasekaran PR, Madanagopalan VG, Narayanan R. Diabetic retinopathy in pregnancy - A review. Indian J Ophthalmol. 2021 Nov;69(11):3015-3025. doi: 10.4103/ijo.IJO_1377_21.
26. Rosu LM, Prodan-Bărbulescu C, Maghiari AL, Bernad ES, Bernad RL, Iacob R, et al. Current Trends in Diagnosis and Treatment Approach of Diabetic Retinopathy during Pregnancy: A Narrative Review. Diagnostics (Basel). 2024 Feb 8;14(4):369. doi: 10.3390/diagnostics14040369.
27. American Academy of Oftalmology. Diabetic Retinopathy [Internet]. 2025 [cited 2025 Jul 3]. Available from: https://eyewiki.org/Diabetic_Retinopathy
28. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al; Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. Ophthalmology. 2003 Sep;110(9):1677-82. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00475-5.
29. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 1991 May;98(5 Suppl):766-85.
30. Bain SC, Klufas MA, Ho A, Matthews DR. Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: A review. Diabetes Obes Metab. 2019 Mar;21(3):454-466. doi: 10.1111/dom.13538.
31. Yoshida Y, Joshi P, Barri S, Wang J, Corder AL, O'Connell SS, Fonseca VA. Progression of retinopathy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists with cardiovascular benefits in type 2 diabetes - A systematic review and meta-analysis. J Diabetes Complications. 2022 Aug;36(8):108255. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108255.
32. Kapoor I, Sarvepalli SM, D'Alessio D, Grewal DS, Hadziahmetovic M. GLP-1 receptor agonists and diabetic retinopathy: A meta-analysis of randomized clinical trials. Surv Ophthalmol. 2023 Nov-Dec;68(6):1071-1083. doi: 10.1016/j.survophthal.2023.07.002.
33. Ntentakis DP, Correa VSMC, Ntentaki AM, Delavogia E, Narimatsu T, Efstathiou NE, et al. Effects of newer-generation anti-diabetics on diabetic retinopathy: a critical review. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2024 Mar;262(3):717-752. doi: 10.1007/s00417-023-06236-5.
34. Yen FS, Wei JC, Yu TS, Hung YT, Hsu CC, Hwu CM. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Retinopathy in Patients With Type 2 Diabetes. JAMA Netw Open. 2023 Dec 1;6(12):e2348431. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.48431.
35. Wai KM, Mishra K, Koo E, Ludwig CA, Parikh R, Mruthyunjaya P, et al. Impact of GLP-1 Agonists and SGLT-2 Inhibitors on Diabetic Retinopathy Progression: An Aggregated Electronic Health Record Data Study. Am J Ophthalmol. 2024 Sep;265:39-47. doi: 10.1016/j.ajo.2024.04.010.
36. Reid LJ, Gibb FW, Colhoun H, Wild SH, Strachan MWJ, Madill K, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy is associated with reduced retinopathy progression compared with multiple daily injections of insulin. Diabetologia. 2021 Aug;64(8):1725-1736. doi: 10.1007/s00125-021-05456-w.
37. Thykjær AS, Rosengaard L, Andersen N, Andresen J, Hajari J, Heegaard S, et al. Association of continuous subcutaneous insulin therapy and diabetic retinopathy in type 1 diabetes: A national cohort study. J Diabetes Complications. 2024 Sep;38(9):108830. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2024.108830.
38. Kataoka SY, Lois N, Kawano S, Kataoka Y, Inoue K, Watanabe N. Fenofibrate for diabetic retinopathy. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Jun 13;6(6):CD013318. doi: 10.1002/14651858.CD013318.pub2.

39. Preiss D, Logue J, Sammons E, Zayed M, Emberson J, Wade R, et al. Effect of Fenofibrate on Progression of Diabetic Retinopathy. NEJM Evid. 2024 Aug;3(8):EVIDoa2400179. doi: 10.1056/EVIDoa2400179.
40. Jhaveri CD, Glassman AR, Ferris FL 3rd, Liu D, Maguire MG, Allen JB, et al; DRCR Retina Network. Aflibercept Monotherapy or Bevacizumab First for Diabetic Macular Edema. N Engl J Med. 2022 Aug 25;387(8):692-703. doi: 10.1056/NEJMoa2204225.
41. Xie X, Lian C, Zhang Z, Feng M, Wang W, Yuan X, et al. Aflibercept for long-term treatment of diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 May 16;14:1144422. doi: 10.3389/fendo.2023.1144422.
42. Singer M, Liu M, Schlottmann PG, Khanani AM, Hemphill M, Hill L, et al. Predictors of Early Diabetic Retinopathy Regression with Ranibizumab in the RIDE and RISE Clinical Trials. Clin Ophthalmol. 2020 Jun 17;14:1629-1639. doi: 10.2147/OPTH.S247061.
43. Pieramici DJ, Awh CC, Chang M, Emanuelli A, Holekamp NM, Hu AY, et al. Port Delivery System With Ranibizumab vs Monitoring in Nonproliferative Diabetic Retinopathy Without Macular Edema: The Pavilion Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol. 2025 Apr 1;143(4):317-325. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2025.0001.
44. American Academy of Oftalmology. Diabetic Macular Edema [Internet]. 2025 [cited 2025 Jul 3]. Available from: https://eyewiki.org/Diabetic_Macular_Edema#cite_note-128
45. AlQabandi Y, Nandula SA, Boddepalli CS, Gutlapalli SD, Lavu VK, Abdelwahab Mohamed Abdelwahab R, et al. Physical Activity Status and Diabetic Retinopathy: A Review. Cureus. 2022 Aug 21;14(8):e28238. doi: 10.7759/cureus.28238.
46. Cockcroft EJ, Andrews RC. Physical Activities and Diabetes. In: Holt RIG, Flyvbjerg A, editors. Textbook of Diabetes, Sixth Edition. Oxford: Wiley-Blackwell; 2024. p. 382–403.
47. Ruamviboonsuk V, Grzybowski A. The Roles of Vitamins in Diabetic Retinopathy: A Narrative Review. J Clin Med. 2022 Nov 1;11(21):6490. doi: 10.3390/jcm11216490.
48. Shi C, Wang P, Airen S, Brown C, Liu Z, Townsend JH, Wang J, Jiang H. Nutritional and medical food therapies for diabetic retinopathy. Eye Vis (Lond). 2020 Jun 18;7:33. doi: 10.1186/s40662-020-00199-y.
49. American Academy of Oftalmology. Nutrients for Eye Health and Disease Management [Internet]. 2025 [cited 2025 Jul 4]. Available from: http://eyewiki.org/Nutrients_for_Eye_Health_and_Disease_Management
50. Sivaprasad S, Sen S, Cunha-Vaz J. Perspectives of diabetic retinopathy-challenges and opportunities. Eye (Lond). 2023 Aug;37(11):2183-2191. doi: 10.1038/s41433-022-02335-5.
51. Jill E. Bixler. Cataracts and Their Treatment in People with Diabetes. ADA Clinical Compendia. 2019;2019(1):6-10.
52. Song BJ, Aiello LP, Pasquale LR. Presence and Risk Factors for Glaucoma in Patients with Diabetes. Curr Diab Rep. 2016 Dec;16(12):124. doi: 10.1007/s11892-016-0815-6.
53. Kaštelan S, Gverović-Antunica A, Pelčić G, Gotovac M, Marković I, Kasun B. Refractive Changes Associated with Diabetes Mellitus. Semin Ophthalmol. 2018;33(7-8):838-845. doi: 10.1080/08820538.2018.1519582.
54. Cook E, Stratton E, Thornton MD. Acute Cataract Development in a Pediatric Patient With Type 1 Diabetes. J Emerg Med. 2020;58(4):e207-e209. doi: 10.1016/j.jemermed.2020.02.005.
55. Kovacova A, Shotliff K. Eye problems in people with diabetes: more than just diabetic retinopathy. Practical Diabetes. 2022;39(1): 34-39a. doi: 10.1002/pdi.2378
56. Billerot E, Nguyen TH, Sedira N, Espinoza S, Vende B, Heron E, et al. Ocular motor nerve palsy in patients with diabetes: High-resolution MR imaging of nerve enhancement. J Fr Ophtalmol. 2023 Sep;46(7):726-736. doi: 10.1016/j.jfo.2023.01.009.

Capitolul 21.3. Boala cronică de rinichi asociată diabetului

Cristina Buhoara, Cristian Serafinceanu

21.3.1. Date generale

Boala cronică de rinichi diabetică (BCRD) este o complicație microvasculară frecventă și severă a diabetului zaharat. În ciuda controlului glicemic optim, BCRD reprezintă un factor major care contribuie la apariția bolii cronice de rinichi in stadiu final (BRST) punând o presiune semnificativă asupra sistemelor de sănătate din întreaga lume.[1] Aproximativ 40% dintre pacienții cu BCRD necesită terapie de substituție renală.[2] Pacienții cu BCRD prezintă un declin mai rapid al funcției renale (scădere estimată cu 50% a ratei de filtrare glomerulară și inițiere a terapiei de substituție renală) comparativ cu cei cu boală de rinichi fără diabet.[3]

21.3.2. Epidemiologie si factori de risc

Incidența și prevalența - Diabetul zaharat este principala cauză atribuită bolii cronice de rinichi și bolii renale în stadiu final în Statele Unite[4] și în întreaga lume.[5] Cu toate acestea, adevărata incidență și prevalență a bolii renale diabetice, nu este clară, deoarece biopsiile renale (standardul de aur pentru diagnosticul BCRD) sunt efectuate rar la pacienții cu diabet zaharat și BCR.

Factori de risc pentru BCRD - La pacienții cu diabet, factorii de risc pentru BCRD includ: vârsta înaintată, rasa afro-americană sau indienii americani, etnia hispanică, statutul socio-economic scăzut, obezitatea, fumatul, controlul glicemic, controlul tensiunii arteriale, factorii genetici.[6]

Obezitatea - Chiar și în absența diabetului, obezitatea poate duce la glomeruloscleroza segmentară focală secundară (GSFS), denumită "glomerulopatie legată de obezitate".[7] Aproximativ 40% dintre acești pacienți fără diabet zaharat au caracteristici ale bolii renale diabetice (expansiune mezangială, îngroșarea membranei bazale glomerulare și glomeruloscleroză nodulară).[8] Obezitatea este un factor de risc semnificativ pentru diabetul de tip 2 și poate însoți adesea diabetul de tip 1.[9] Ca urmare, glomerulopatia legata de obezitate și BCRD coexistă adesea și împărtășesc multe caracteristici clinice și patogenice, cum ar fi hiperfiltrarea glomerulară, albuminuria progresivă, leziunile podocitelor și GSFS.[10] Obezitatea are ca rezultat activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), provocând creșterea retenției de sodiu, activarea sistemului nervos simpatic și creșterea presiunii în capilarele intraglomerulare, exacerbând procese similare cauzate de diabet și ducând, de asemenea, la glomeruloscleroză.[11]

Obezitatea viscerală are o asociere mai mare cu BCRD incidentă și progresivă decât obezitatea generală,[12] posibil din cauza producției crescute de citokine adipocitare. Pe de altă parte, producția de adiponectine din adipocite este redusă, rezultând o activare redusă a proteinkinazei activate de AMP (AMPK) și, în cele din urmă, creșterea stresului oxidativ și a leziunilor podocitelor.[13] Există, de asemenea, o producție crescută de factor de necroză tumorală (TNF)-alfa, interleukină 6 (IL-6) și leptină la persoanele obeze, ceea ce duce la o producție mai mare de factor de creștere si transformare (TGF)-beta.[14]

21.3.3. Patogeneza

BCRD este o boală complexă și heterogenă, cu numeroase căi etiologice suprapuse.[15] Hiperglicemia are ca rezultat producerea de produși finali de glicare avansată (AGE) și specii reactive de oxigen. Acești produși metabolici aberanți activează semnalizarea intercelulară pentru expresia genelor proinflamatorii și profibrotice, cu producerea unei game de mediatori pentru leziuni celulare.[16] Deși hiperglicemia joacă un rol central, hiperinsulinemia, rezistența la insulină și lipotoxicitatea pot, de

asemenea, activa diverse mecanisme patogene, explicând posibil variația histopatologiei între diabetul de tip 1 și de tip 2.[17]

Hemodinamica glomerulară - Mediul diabetic activează SRAA și numeroși alți mediatori, declanșând hipertrofia renală, creșterea fluxului plasmatic renal și creșterea fracției de filtrare care împreună duc la o rată de filtrare glomerulară (RFG) anormal de crescută.[18] În stadiile incipiente ale diabetului RFG este crescută. Aceste stări sunt adesea denumite „hiperfiltrare glomerulară".[19]

Hiperfiltrarea glomerulară - Hiperfiltrarea poate fi definită la nivelul unui singur nefron, în care raportul dintre RFG și fluxul plasmatic renal (RPF) efectiv (adică fracția de filtrare) este crescut fie din cauza hemodinamicii glomerulare alterate, fie a deteriorării glomerulare cu hipertrofia nefronilor reziduali.[20] Astfel, hiperfiltrarea glomerulară este de obicei definită prin RFG între 120 și 140 mL/min/1,73 m^2 în funcție de vârstă.[19]

Imunitatea înnăscută, stresul oxidativ și inflamația - Imunitatea înnăscută este un factor din ce în ce mai recunoscut ca fiind un factor care contribuie la patogeneza BCRD. Stresul oxidativ și inflamația sunt parte integrantă a imunității înnăscute. Hiperglicemia, precum și rezistența la insulină și dislipidemia determină o formare crescută de AGE, care, prin legarea la receptorii AGE (RAGE) situați pe mai multe tipuri de celule din rinichi, induce producerea a numeroase citokine (TNF, IL-6, IL-1beta) prin activarea factorilor de transcripție nucleari, cum ar fi NF-kappa B.[19] O cale de semnalizare similară are locprin stimularea receptorilor Toll-like prin expunerea la hiperglicemie și componente celulare deteriorate (așa cum se întâmplă în cazul stresului oxidativ). Stresul oxidativ și inflamația sunt strâns legate, creând un cerc vicios în care un proces îl generează pe celălalt prin intermediul mai multor mediatori.[21]

Hipertrofia celulelor mezangiale și acumularea de matrice, caracteristici ale glomerulosclerozei diabetice, sunt mediate de sistemul TGF-beta. Producția de TGF-beta de către celula mezangială este activată de un mediu hiperglicemic și de angiotensina II și s-a constatat că nu numai că declanșează producția de matrice mezangială extracelulară glomerulară, dar și scade producția de metaloproteinaze matriceale, care sunt responsabile pentru menținerea sub control a matricei extracelulare prin degradare.[22] Un mediator principal al TGF-beta asupra expansiunii mezangiale este factorul de creștere a țesutului conjunctiv (CTGF); cu toate acestea, CTGF poate fi stimulat direct și de hiperglicemie, solicitare mecanică și AGE.

Fibroza interstițială și atrofia tubulară - Pe măsură ce BCRD progresează, există o relație clară între gradul de fibroză interstițială/atrofie tubulară și scăderea RFG.[23]

Tabelul 21.3.1.- Modificări fiziopatologice si anatomopatologice asociate BCRD.

STADIU BOALĂ (MOGENSEN)	MANIFESTARE RENALĂ
1	Hiperfiltrare. eGFR ↑. Hipertrofie renală
2	Boală silențioasă. Hiperfiltrare renală. Excreție urinară de albumină – normală. Modificări histologice incipiente: îngroșarea membranei bazale glomerulare și tubulare; creșterea matricei mesangiale
3	Nefropatie incipientă. Microalbuminurie (RACu 30-300 mg/24h). eGFR variabil. Expansiune mezangială difuză, îngroșarea membranei bazale și hialinoză arteriolară
4	Nefropatie manifestă (clinică). Proteinuri, sindrom nefrotic. Declin RFG și hipertensiune.
5	Boală renală în stadiu terminal. Insuficiență renală

21.3.4. Evoluție

Hiperfiltrare glomerulară și RFG crescută - Unii pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau de tip 2 au o RFG paradoxal de mare la începutul evoluției bolii (adică „hiperfiltrare glomerulară"). Hiperfiltrarea glomerulară este de obicei definită ca o RFG cu aproximativ 20% sau mai mult peste cea a grupului de control sănătos de aceeași vârstă.[24] În studiile efectuate pe pacienți cu diabet zaharat care au măsurat direct RFG, hiperfiltrarea a fost asociată cu riscuri mai mari de progresie a albuminuriei și declin al funcției renale.[19]

Declinul funcției renale și boala cronică de rinichi în stadiu final - Definirea istoricului natural al declinului funcției renale la pacienții cu BCRD este dificilă din mai multe motive:[25] variabilitate interindividuală, care se datorează parțial factorilor de risc sociodemografici și clinici; tendințe temporale în utilizarea terapiilor eficiente pentru încetinirea progresiei (îmbunătățiri ale controlului glicemic și al tensiunii arteriale și utilizarea inhibitorilor SRAA și cotransportor sodiu-glucoza 2 [SGLT2], antagoniștilor receptorilor mineralocorticoizi nesteroidieni și agoniștilor receptorilor GLP-1).

Rata medie anuală de scădere a RFG cauzată de senescența legată de vârstă la persoanele altfel sănătoase este de 0,5 până la 1 mL/min/1,73 m² pe an.[26] În diabet, rata de scădere a RFG variază, dar este de obicei mai rapidă (>3 mL/min/1,73 m² pe an), în special la pacienții cu diabet zaharat de lungă durată (>10 ani), albuminurie sever crescută sau RFG inițial scăzut (<60 mL/min/1,73 m²).

Boala de rinichi diabetică non-albuminurică - Reducerea RFG la pacienții cu diabet zaharat poate apărea în absența albuminuriei:[27]

- Dintre pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și RFG redus (<60 mL/min/1,73 m²), 7 până la 24% nu prezintă albuminurie (albumină urinară <30 mg/zi sau <30 mg/g creatinină);[28]
- Printre pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și eGFR redus, 39 până la 52% nu prezintă albuminurie.[29]

Prevalența retinopatiei diabetice este mai mică la persoanele cu BCR non-albuminurică comparativ cu cele cu BCR albuminurică (10 până la 43% față de 22 până la 62%). Prin contrast, prevalența bolii macrovasculare este similară între grupurile cu BRC non-albuminurică și albuminurică în majoritatea studiilor.[28]

Progresia bolii renale diabetice pare a fi mai lentă la pacienții cu boală non-albuminurică, indiferent de tipul de diabet.[30]

Evenimente cardiovasculare și deces - Deși progresia către IRC avansată și BRST reprezintă o preocupare majoră, evenimentele cardiovasculare și decesul apar mai frecvent decât necesitatea terapiei de substituție renală, în special la pacienții cu o excreție urinară de albumină <1000 mg/g creatinină sau un RFGe peste 45 mL/min/1,73 m.[2] [31]

În timp ce persoanele cu diabet zaharat și BCRD normoalbuminurică au o rată mai lentă de scădere a eRFG decât cele cu albuminurie și eRFG normal, cele două grupuri prezintă un risc similar de evenimente cardiovasculare și mortalitate de orice cauză.[30] La pacienții cu risc cardiovascular crescut, incidența evenimentelor cardiovasculare este de aproximativ 2,5 ori mai mare pentru fiecare creștere de 10 ori a excreției urinare de albumină și de aproximativ două ori mai mare pentru fiecare înjumătățire a eRFG.[32]

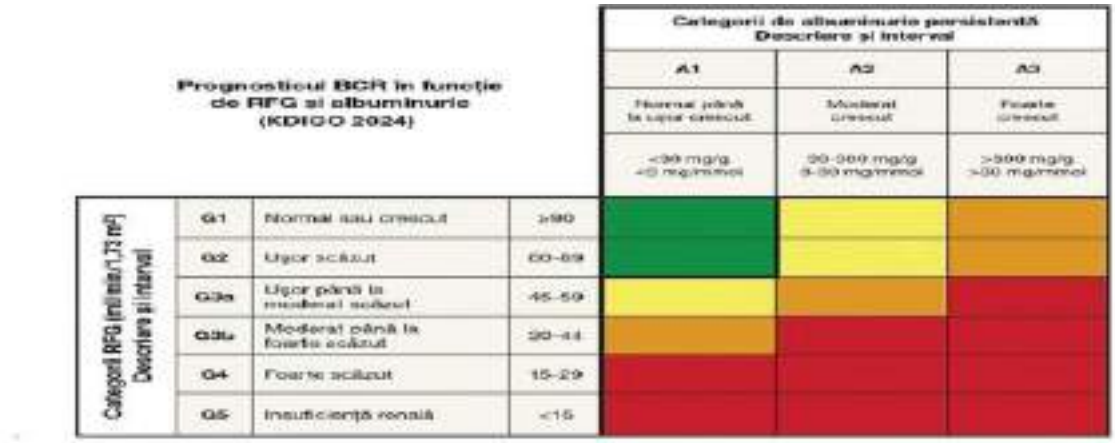


Figura 21.3.1. Categoriile de risc (renal, morbiditate/mortalitate cardio-vasculară și generală) în funcție de albuminurie și rata filtrării glomerulare în BCR, adaptat KDIGO 2024)

21.3.5. Diagnostic

Biopsia renală este rareori efectuată la persoanele cu diabet zaharat și boală cronică de rinichi, de aceea în BCRD diagnosticul este de obicei clinic (sau prezumtiv). De cele mai multe ori biopsia renală se efectuează atunci când se suspectează un diagnostic alternativ (de exemplu, glomerulonefrită sau sindrom nefrotic primar).

Diagnosticul clinic al BCRD poate fi pus dacă sunt îndeplinite următoarele condiții:

- **Albuminurie persistentă și/sau scădere persistentă a ratei de filtrare glomerulară** - albuminuria este definită ca o excreție urinară de albumină ≥30 mg/zi (dacă este măsurată printr-o recoltare cronometrată) sau ≥30 mg/g (dacă se utilizează un raport albumină-creatinină urinară spontan pentru a estima excreția de albumină). Rata de filtrare glomerulară (RFG) scăzută este definită ca o RFG estimată (eRFG) <60 mL/min/1,73 m^2 utilizând formule ce au la bază creatinina și/sau cistatina C. Persistența acestor anomalii timp de trei luni sau mai mult trebuie confirmată pentru a exclude anomaliile tranzitorii, care pot fi induse de o varietate de alte afecțiuni;[33]
- **Durata lungă a diabetului sau retinopatie diabetică deja instalată** - la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, cinci ani reprezintă o perioadă suficient de lungă pentru a dezvolta albuminurie moderat crescută și scăderi ușoare ale eRFG, în special dacă sunt însoțite de glicemie și/sau tensiune arterială slab controlate. Prin contrast, la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, BCRD poate fi prezentă în momentul diagnosticării;[34]
- **Alte etiologii -** trebuie evitată stabilirea unui diagnostic prezumtiv de BCRD dacă există caracteristici care sugerează o explicație alternativă pentru patologia renală. Prin urmare, **nu** trebuie pus un diagnostic clinic prezumtiv de BCRD dacă se aplică oricare dintre următoarele:

- albuminurie sever crescută (RAC ≥300 mg/g) în decurs de cinci ani de la debutul diabetului de tip 1 sau albuminurie sever crescută înainte de debutul diabetului de tip 2 (dacă se cunoaște data debutului);
- cilindrii eritrocitari sau alte elemente în sedimentul urinar;
- prezența unei alte boli sistemice (lupus eritematos sistemic);
- o creștere bruscă a albuminuriei sau un declin rapid al eGFR; în special, o creștere sus ținută a albuminuriei de peste 5 până la 10 ori care apare pe o perioadă mai mică de unu până la doi ani și un declin al eGFR mai mare de 5 mL/min/1,73 m^2/an sunt atipice în BCRD și, prin urmare, ar trebui să ridice suspiciunea unei etiologii alternative.

Se indică biopsie de confirmare dacă diagnosticul este incert - la pacienții cu diabet zaharat cu albuminurie severă sau eGFR scăzut, se recomandă o biopsie renală dacă se suspectează o boală renală non diabetică.

21.3.6. Diagnostic diferențial

- Disproteinemiile precum amiloidoza și bolile cu depunere de imunoglobuline monoclonale în special boala cu depunere de lanțuri ușoare kappa;
- Boli cu depunere glomerulară organizată, glomerulonefrită fibrilară și imunotactoidă, glomerulopatie cu fibronectină și glomerulopatie cu colagen III;
- Afecțiuni hipoxice sau ischemice cronice,[35] cum ar fi cardiopatia congenitală cianotică, arterita Takayasu cu stenoză a arterei renale sau fibroza chistică;[36]
- Glomerulonefrită membranoproliferativă cronică (tipul I);
- Glomeruloscleroza nodulară idiopatică, adesea asociată cu fumatul și hipertensiunea arterială.[37]

21.3.7. Masuri terapeutice

Modificarea stilului de viață – Pacienții cu diabet zaharat, indiferent de prezența unei boli renale, trebuie consiliați cu privire la o alimentație sănătoasă, reducerea aportului de sare, exerciții fizice regulate și, dacă este necesar, pierderea în greutate și renunțarea la fumat.[38]

Controlul metabolismului glucidic - La pacienții cu diabet zaharat de tip 1, controlul intensiv al glicemiei poate preveni dezvoltarea BCRD.[39] Ţinta glicemică la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 si 2 cu BCR este, în mod ideal, HbA1c 7% sau mai puțin, deși obiectivul ar trebui adaptat la fiecare individ in parte, evitând apariția hipoglicemiei. Riscul de hipoglicemie în cazul controlului intensiv al glicemiei este mai mare la pacienții cu rată de filtrare glomerulară redusă.[40]

Controlul presiunii arteriale si al albuminuriei - se recomandă scăderea tensiunii arteriale la pacienții cu boală cronică de rinichi la valori sub 130/80 mmHg. Terapia antihipertensivă inițială la pacienții cu BCRD constă de obicei fie într-un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), fie într-un blocant al receptorilor de angiotensină (BRA), administrat treptat până la dozele maxime tolerate, dar nu ambele simultan.[38]

Controlul metabolismului lipidic - La pacienții cu BCRD, hipercolesterolemia și hipertrigliceridemia sunt frecvente și sunt responsabile de incidența crescută a evenimentelor cardiovasculare. Atorvastatina sau fluvastatina sunt adesea preferate, deoarece nu necesită ajustarea dozei în funcție de eRFG.

Alte mijloace terapeutice

- Inhibitorii SGLT2 – se recomandă pacienților cu diabet zaharat de tip 2 și BCRD indiferent de valorile glicemice.[41] Inițierea tratamentului cu inhibitori SGLT2 trebuie, în general, evitată la pacienții cu un eGFR <20 mL/min/1,73 m^2;[42]
- Antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi (ARM) selectivi nesteroidieni - la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 care au albuminurie măsurată sau estimată ≥30 mg/zi în ciuda unui inhibitor al ECA (sau ARA II) și a unui inhibitor SGLT2 (sau dacă un inhibitor SGLT2 nu este tolerat), se recomandă introducerea în schema de tratament a unui ARM selectiv nesteroidian, în special finerenonă, acolo unde este disponibil, cu condiția ca pacientul să aibă o valoare serică a potasiului ≤5 mEq/L și o eRFG ≥25 mL/min/1,73 m^2. Doza inițială de finerenonă este de 20 mg o dată pe zi dacă eRFG este ≥60 mL/min/1,73 m^2 și de 10 mg o dată pe zi dacă eRFG este ≥25 până la 60 mL/min/1,73 m^2. Potasiul seric și creatinina trebuie măsurate la patru săptămâni după inițierea tratamentului cu finerenonă. Dacă doza inițială a fost de 10 mg o dată pe zi, doza poate fi crescută la 20 mg o dată pe zi, patru săptămâni mai târziu, dacă potasiul seric este ≤4,8 mEq/L și eRFG nu a scăzut cu mai mult de 30%.

Finerenona reduce progresia afectării funcției renale și a evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu BCRD, fără a avea un impact substanțial asupra tensiunii arteriale și crescând doar ușor nivelurile serice de potasiu.

- Agoniști ai receptorilor GLP-1;
- Alte mijloace terapeutice - antagoniști ai receptorilor de endotelină, bardoxolon, pentoxifilină, inhibitori ai proteinkinazei C, fenofibrat (un ligand specific receptorului activat de proliferatorul peroxizomilor [PPAR]-alfa), silimarină (proprietăți antioxidante utilizat la pacienții cu boli hepatice), inhibitori ai kinazei Janus (JAK) 1 și 2 și ulei de pește.[38]

21.3.8. Monitorizare

Pacienții cu BCRD ar trebui, în mod ideal, monitorizați la fiecare trei până la șase luni, cu evaluări ale tensiunii arteriale, ale stării volemice, ale eRFG, a potasiului seric, a HbA1c și o evaluare a excreției totale de albumină urinară. În plus, este prudent să se evalueze creatinina și potasiul seric în decurs de una până la două săptămâni de la inițierea sau intensificarea terapiei cu IECA.[43]

O creștere a creatininei serice de până la 30% până la 35% peste valoarea inițială, care se stabilizează în primele două până la patru luni de tratament, este considerată acceptabilă și **nu** un motiv pentru întreruperea tratamentului cu aceste medicamente.[44] În plus, în rândul pacienților care urmează tratament cronic cu un IECA/BRAII, medicamentul nu trebuie întrerupt dacă eRFG scade sub 30 mL/min/1,73 m².[45-46]

Hiperkaliemia moderată trebuie, în general, tratată, dacă este posibil, fără a reduce sau întrerupe tratamentul cu IECA/ARAII sau finerenonă, cu excepția cazului în care există un alt motiv pentru aceasta. Dacă tratamentul este întrerupt din cauza hiperkaliemiei, tratamentul cu IECA/ARA trebuie reluat imediat ce este sigur. Atât inhibarea SRAA, cât și iSGLT2 pot crește riscul de hipotensiune arterială simptomatică, iar alte terapii antihipertensive trebuie întrerupte (dacă este posibil) înainte de a lua în considerare întreruperea acestor terapii bazate pe dovezi. În mod similar, iSGLT2 pot provoca depleție volemică, iar întreruperea sau reducerea diureticelor tiazidice sau de ansă trebuie încercată înainte de întreruperea tratamentului cu iSGLT2.[38]

Bibliografie:

1. Viggiano D. Mechanisms of Diabetic Nephropathy No tMediated by Hyperglycemia. J Clin Med. 2023 Oct 30;12(21):6848. doi: 10.3390/jcm12216848.
2. Swaminathan SM, Rao IR, Bhojaraja MV, Attur RP, Nagri SK, Rangaswamy D, Shenoy SV, Nagaraju SP. Role of novelbiomarkermonocytechemo-attractant protein-1 in early diagnosis & predicting progression of diabetic kidney disease: A comprehensive review. J Natl Med Assoc. 2024 Feb;116(1):33-44. doi: 10.1016/j.jnma.2023.12.001.
3. Chen S, Chen L, Jiang H. Prognosis and risk factors of chronic kidney disease progression in patients with diabetic kidney disease and non-diabetic kidneyd isease: a prospective cohort CKD-ROUTE study. Ren Fail. 2022 Dec;44(1):1309-1318. doi: 10.1080/0886022X.2022.2106872.
4. United States Renal Data System. USRDS 2018 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, editor, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and KidneyDiseases, Bethesda, MD 2017.
5. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Federation, editor, Brussels, Belgium 2017.
6. Diabetic kidneydisease: Pathogenesis and epidemiology - UpToDate

7. D'Agati VD, Chagnac A, de Vries AP, Levi M, Porrini E, Herman-Edelstein M, Praga M. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. Nat RevNephrol. 2016 Aug;12(8):453-71. doi: 10.1038/nrneph.2016.75.
8. Choung HG, Bomback AS, Stokes MB, Santoriello D, Campenot ES, Batal I, Markowitz GS, D'Agati VD. The spectrum of kidney biopsy findings in patients with morbid obesity. Kidney Int. 2019 Mar;95(3):647-654. doi: 10.1016/j.kint.2018.11.026.
9. Corbin KD, Driscoll KA, Pratley RE, Smith SR, Maahs DM, Mayer-Davis EJ; Advancing Care for Type 1 Diabetes and Obesity Network (ACT1ON). Obesity in Type 1 Diabetes: Pathophysiology, Clinical Impact, and Mechanisms. Endocr Rev. 2018 Oct 1;39(5):629-663. doi: 10.1210/er.2017-00191.
10. Bayliss G, Weinrauch LA, D'Elia JA. Pathophysiology of obesity-related renal dysfunction contributes to diabetic nephropathy. CurrDiab Rep. 2012 Aug;12(4):440-6. doi: 10.1007/s11892-012-0288-1.
11. Hostetter TH. Hyperfiltration and glomerulosclerosis. Semin Nephrol. 2003 Mar;23(2):194-9. doi: 10.1053/anep.2003.50017.
12. Hu J, Yang S, Zhang A, Yang P, Cao X, Li X, Goswami R, Wang Y, Luo T, Liao K, Cheng Q, Xiao X, Li Q. Abdominal Obesity Is More Closely Associated With Diabetic Kidney Disease Than General Obesity. Diabetes Care. 2016 Oct;39(10):e179-80. doi: 10.2337/dc16-1025.
13. Sharma K, Ramachandrarao S, Qiu G, Usui HK, Zhu Y, Dunn SR, Ouedraogo R, Hough K, McCue P, Chan L, Falkner B, Goldstein BJ. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. J Clin Invest. 2008 May;118(5):1645-56. doi: 10.1172/JCI32691.
14. Wolf G, Ziyadeh FN. Leptin and renal fibrosis. Contrib Nephrol. 2006;151:175-183. doi: 10.1159/000095328.
15. Vallon V, Komers R. Pathophysiology of the diabetic kidney. Compr Physiol. 2011 Jul;1(3):1175-232. doi: 10.1002/cphy.c100049.
16. Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. JAMA. 2002 Nov 27;288(20):2579-88. doi: 10.1001/jama.288.20.2579
17. Schelling JR. The Contribution of Lipotoxicity to Diabetic Kidney Disease. Cells. 2022 Oct 14;11(20):3236. doi: 10.3390/cells11203236
18. Hostetter TH. Hyperfiltration and glomerulosclerosis. Semin Nephrol. 2003 Mar;23(2):194-9. doi: 10.1053/anep.2003.50017.
19. Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, van Bommel EJ, Heerspink HJ, van Raalte DH, Joles JA. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. J Am Soc Nephrol. 2017 Apr;28(4):1023-1039. doi: 10.1681/ASN.2016060666.
20. Bierhaus A, Humpert PM, Morcos M, Wendt T, Chavakis T, Arnold B, Stern DM, Nawroth PP. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation endproducts. J Mol Med (Berl). 2005 Nov;83(11):876-86. doi: 10.1007/s00109-005-0688-7
21. Tuttle KR, Agarwal R, Alpers CE, Bakris GL, Brosius FC, Kolkhof P, Uribarri J. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidneydisease. Kidney Int. 2022 Aug; 102(2):248-260. doi: 10.1016/j.kint.2022.05.012
22. Border WA, Brees D, Noble NA. Transforming growth factor-beta and extracellular matrix deposition in the kidney. ContribNephrol. 1994; 107:140-5. doi: 10.1159/000422972.
23. Riser BL, Denichilo M, Cortes P, Baker C, Grondin JM, Yee J, Narins RG. Regulation of connective tissue growth factor activity in cultured rat mesangial cells and its expression in experimental diabetic glomerulosclerosis. J Am Soc Nephrol. 2000 Jan;11(1):25-38. doi: 10.1681/ASN.V11125.

24. Vora JP, Dolben J, Dean JD, Thomas D, Williams JD, Owens DR, Peters JR. Renal hemodynamics in newly presenting non-insulin dependent diabetes mellitus. Kidney Int. 1992 Apr;41(4):829-35. doi: 10.1038/ki.1992.127.
25. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2003 Jun 5; 348(23):2285-93. doi: 10.1056/NEJMoa021835.
26. Denic A, Glassock RJ, Rule AD. Structural and Functional ChangesWith the Aging Kidney. Adv Chronic Kidney Dis. 2016 Jan;23(1):19-28. doi: 10.1053/j.ackd.2015.08.004
27. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2003 Jun 25; 289(24):3273-7. doi: 10.1001/jama.289.24.3273.
28. Thorn LM, Gordin D, Harjutsalo V, Hägg S, Masar R, Saraheimo M, Tolonen N, Wadén J, Groop PH, Forsblom CM; FinnDianeStudy Group. The Presence and Consequence of Nonalbuminuric Chronic Kidney Disease in Patients with Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2015 Nov;38(11):2128-33. doi: 10.2337/dc15-0641
29. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Non albuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004 Jan;27(1):195-200. doi: 10.2337/diacare.27.1.195
30. Yamamoto Y, Hanai K, Mori T, Yokoyama Y, Yoshida N, Murata H, Shinozaki T, Babazono T. Kidney outcomes and all-cause mortality in people with type 2 diabetes exhibiting non-albuminuric kidney insufficiency. Diabetologia. 2022 Jan;65(1):234-245. doi: 10.1007/s00125-021-05590-5
31. Packham DK, Alves TP, Dwyer JP, Atkins R, de Zeeuw D, Cooper M, Shahinfar S, Lewis JB, Lambers Heerspink HJ. Relative incidence of ESRD versus cardiovascular mortality in proteinuric type 2 diabetes and nephropathy: results from the DIAMETRIC (Diabetes Mellitus Treatment for Renal Insufficiency Consortium) database. Am J Kidney Dis. 2012 Jan;59(1):75-83. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.09.017
32. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Mogensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancia G, Woodward M, Macmahon S, Chalmers J; ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. J Am Soc Nephrol. 2009 Aug;20(8):1813-21. doi: 10.1681/ASN.2008121270
33. Ekinci EI, Jerums G, Skene A, Crammer P, Power D, Cheong KY, Panagiotopoulos S, McNeil K, Baker ST, Fioretto P, Macisaac RJ. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with ype 2 diabetes and impaired renal function. Diabetes Care. 2013 Nov;36(11):3620-6. doi: 10.2337/dc12-2572
34. Ali MK, Bullard KM, Saydah S, Imperatore G, Gregg EW. Cardiovascular and renal burdens of prediabetes in the USA: analysis of data from serial cross-sectional surveys, 1988-2014. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 May;6(5):392-403. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30027-5
35. Herzenberg AM, Holden JK, Singh S, Magil AB. Idiopathic nodular glomerulosclerosis. Am J Kidney Dis. 1999 Sep;34(3):560-4. doi: 10.1016/s0272-6386(99)70086-7
36. Westall GP, Binder J, Kotsimbos T, Topliss D, Thomson N, Dowling J, Wilson JW. Nodular glomerulosclerosis in cystic fibrosis mimics diabetic nephropathy. Nephron Clin Pract. 2004;96(3):c70-5. doi: 10.1159/000076743.
37. Markowitz GS, Lin J, Valeri AM, Avila C, Nasr SH, D'Agati VD. Idiopathic nodular glomerulosclerosis is a distinct clinic pathologic entity linked to hypertension and smoking. Hum Pathol. 2002 Aug;33(8):826-35. doi: 10.1053/hupa.2002.126189.

38. https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-diabetic-kidney-disease?source=history
39. DCCT/EDIC Research Group; de Boer IH, Sun W, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, Zinman B. Intensive diabetes herapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2011 Dec 22;365(25):2366-76. doi: 10.1056/NEJMoa1111732.
40. Amod A, Buse JB, McGuire DK, Pieber TR, Pop-Busui R, Pratley RE, Zinman B, Hansen MB, Jia T, Mark T, Poulter NR; DEVOTE Study Group. Glomerular Filtration Rate and Associated Risks of Cardiovascular Events, Mortality, and Severe Hypoglycemia in Patientswith Type 2 Diabetes: Secondary Analysis (DEVOTE 11). Diabetes Ther. 2020 Jan;11(1):53-70. doi: 10.1007/s13300-019-00715-x.
41. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, Tunnicliffe D, Ruospo M, Natale P, Saglimbene V, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Rossi MC, Badve SV, Cho Y, Nadeau-Fredette AC, Burke M, Faruque LI, Lloyd A, Ahmad N, Liu Y, Tiv S, Millard T, Gagliardi L, Kolanu N, Barmanray RD, McMorrow R, Raygoza Cortez AK, White H, Chen X, Zhou X, Liu J, Rodríguez AF, González-Colmenero AD, Wang Y, Li L, Sutanto S, Solis RC, DíazGonzález-Colmenero F, Rodriguez-Gutierrez R, Walsh M, Guyatt G, Strippoli GFM. Sodium-glucose co-transporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ. 2021 Jan 13;372:m4573. doi: 10.1136/bmj.m4573. Erratum in: BMJ. 2022 Jan 18;376:o109. doi: 10.1136/bmj.o109.
42. Dekkers CCJ, Wheeler DC, Sjöström CD, Stefansson BV, Cain V, Heerspink HJL. Effects of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and Stages 3b-4 chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2018 Nov 1;33(11):2005-2011. doi: 10.1093/ndt/gfx350. Erratum in: Nephrol Dial Transplant. 2018 Jul 1;33(7):1280. doi: 10.1093/ndt/gfy135.
43. Clase CM, Carrero JJ, Ellison DH, Grams ME, Hemmelgarn BR, Jardine MJ, Kovesdy CP, Kline GA, Lindner G, Obrador GT, Palmer BF, Cheung M, Wheeler DC, Winkelmayer WC, Pecoits-Filho R; Conference Participants. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2020 Jan;97(1):42-61. doi: 10.1016/j.kint.2019.09.018
44. Bakris GL, Weir MR. Initial Drops in Glomerular Filtration Rate with Certain Drug Classes Retard Kidney DiseaseProgression. Am J Nephrol. 2022;53(7):513-515. doi: 10.1159/000524890.
45. Bhandari S, Mehta S, Khwaja A, Cleland JGF, Ives N, Brettell E, Chadburn M, Cockwell P; STOP ACEi Trial Investigators. Renin-Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2022 Dec 1;387(22):2021-2032. doi: 10.1056/NEJMoa2210639
46. https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/

Capitolul 21.4. Bolile macrovasculare

Cornelia Bala

Bolile/complicațiile macrovasculare ale diabetului zaharat (DZ) sunt reprezentate de boala coronariană - sindroamele coronariene cronice și acute, boala cerebrovasculară și bolile aortei și ale arterelor periferice (carotide și arterele membrelor inferioare). Toate au ca și substrat patogenetic ateroscleroza arterelor mari și mijlocii. Insuficiența cardiacă cronică poate fi o consecință a bolii coronariene aterosclerotice (mai ales fenotipul cu fracție de ejecție redusă), dar poate avea și un determinism non-aterosclerotic (în particular fenotipul cu fracție de ejecție păstrată) și va fi expusă într-un capitol separat.

La acestea se adaugă alte patologii cardiace - fibrilația atrială (FiA), aritmiile ventriculare și moartea subită, care au anumite caracteristici la pacienții cu DZ.

Importanța bolilor cardiovasculare (BCV) în DZ rezidă din mortalitatea și morbiditatea crescută asociată prezenței patologiei aterosclerotice. Diabetul *per se* este un factor de risc cardiovascular (FRCV) independent, responsabil de 75-90% din excesul de risc coronarian prezent la pacienții cu diabet, după ajustarea pentru alți FRCV cum este hipertensiunea arterială (HTA) și dislipidemiile; prezența diabetului agravează de asemenea efectele celorlalți FRCV, inclusiv prin riscul crescut de dezvoltare a bolii cronice de rinichi (BCR) care la rândul său este un contributor la apariția BCV sub forma sindromului cardio-reno-metabolic. [1,2]

Atât în DZ2, cât și în DZ1, la femei și la bărbați, principala cauză de mortalitate este reprezentată de BCV - infarct miocardic acut și accident vascular cerebral[1-4]. Există totuși unele țări (Australia, Anglia, Suedia) în care mortalitatea prin cancer o depășește sau o va depăși pe cea prin BCV, o explicație fiind și scăderea mortalității CV.[5]

21.4.1. Particularități ale aterogenezei în diabetul zaharat

Patogeneza aterosclerozei și contribuția FRCV la apariția și progresia acesteia vor fi prezentate într-un alt capitol. Vom menționa aici câteva din mecanismele specifice diabetului care contribuie la procesul aterogenezei în DZ.

În prezența hiperglicemiei cronice (glucotoxicitate directă și indirectă) operează două mari categorii de mecanisme - hemodinamice și metabolice. Sistemele implicate în aceste mecanisme sunt prezentate sintetic în tabelul 21.4.1. Acestea contribuie la apariția disfuncției endoteliale, a plăcilor de aterom și a rupturii plăcii care determină evenimentele clinice macrovasculare.[1,2]

Tabelul 21.4.1. Principalele mecanisme dependente de hiperglicemie și sistemele implicate în aterogeneza din diabetul zaharat[1,6]

Mecanisme hemodinamice	**Mecanisme metabolice**
• Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) • Sistemul endotelinei • Sistemul urotensinei	• Stresul oxidativ și reducerea capacității de apărare antioxidante în prezența produșilor avansați de glicare (AGE) și a receptorilor acestora (RAGE), glioxalului și protein-kinazei C (PKC) activate • Sistemul imun-proinflamator prin tumour necrosis factor (TNF)–related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) și sistemul complementului • Activarea inflamasomului prin caspaza-1 care declanșează sinteza și eliberarea de interleukine (IL) 1β și 18

Detalii asupra acestor mecanisme se regăsesc în capitolul *Factori de risc și mecanisme implicate în apariția complicațiilor cronice ale diabetului zaharat*, majoritatea fiind comune în complicațiile micro- și macrovasculare.

Legătura între hiperglicemie (ca durată și magnitudine) și apariția evenimentelor macrovasculare nu este la fel de evidentă ca pentru complicațiile microvasculare. Datele epidemiologice arată că există o relație lineară între nivelurile de HbA1c și BCV; astfel, pentru o creștere a HbA1c de la 5,5% la 9,5% există o creștere de 2 ori a riscului de evenimente macrovasculare, în timp ce pentru complicațiile microvasculare riscul este de 10 ori mai mare.[7]

Potențialele beneficii ale unui control glicemic strict asupra complicațiilor macrovasculare au fost studiate în mai multe bine-cunoscute trialuri clinice randomizate - Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and DiamicroN-MR Controlled Evaluation (ADVANCE) și Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) care nu au demonstrat beneficii semnificative statistic, iar în studiul ACCORD s-au observat chiar creșteri de risc de mortalitate generală în grupul tratat intensiv.[1,2] Totuși, în extensii pe termen mai lung ale unor studii cum a fost UKPDS sau în studii de control multi-factorial (inclusiv control glicemic intensiv) – STENO - 2, beneficiile macrovasculare au fost semnificative statistic.[8,9] Studiile de outcome cardiovascular în care au fost utilizate clasele inhibitorilor de SGLT2 și agoniștilor de receptori GLP-1 au demonstrat beneficiile aduse de aceste noi clase terapeutice în reducerea riscului de evenimente CV majore (MACE); aceste beneficii sunt doar parțial atribuite reducerii HbA1c, existând numeroși alți factori contributori cum ar fi reducerea altor FRCV convenționali și emergenți precum și, probabil, efectul direct al moleculelor respective.[10]

Memoria metabolică, descrisă în capitolul *Factori de risc și mecanisme implicate în apariția complicațiilor cronice ale diabetului zaharat*, este un fenomen operant și în relația dintre glicemie și complicațiile macrovasculare, așa cum au arătat extensiile trialurilor UKPDS în DZ tip 2 și DCCT/EDIC în DZ tip 1.[8,11]

Un alt factor contributor la aterogeneza din diabet este insulinorezistența/hiperinsulinismul, acționând în principal în DZ tip 2 în cadrul sindromului metabolic, dar și în DZ tip 1 asociat cu adipozitate abdominală în exces și sindrom metabolic. Insulina acționează la nivel vascular prin două căi cu efecte opuse: calea *insulin receptor substrate 1/2-phosphoinositide-3 kinase/Akt* (IRS1/2/PI3K/Akt) care are efecte antiaterogene și antiproliferative prin creșterea producției de oxid nitric, respectiv calea *Src/mitogen-activated protein kinase* (MAPK) care are efecte de stimulare a proliferării și creșterii celulare și proaterogene. Este demonstrat faptul că, în condiții de insulinorezistență, calea MAPK este stimulată în exces, în timp ce calea PIK3 este dimpotrivă inhibată (fenomen denumit activarea selectivă a căilor de acțiune a insulinei) ceea ce explică implicarea insulinorezistenței în aterogeneză.[2,12]

Au existat anumite semnale provenite din studii observaționale că administrarea exogenă a insulinei ar putea avea un rol în creșterea riscului aterogenic și de evenimente macrovasculare, dar acestea au fost ulterior contrazise de studii în care s-a utilizat insulinoterapia în DZ tip 2 și care au confirmat că tratamentul cu insulină este neutru din punct de vedere al riscului de evenimente CV - trialul *Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention* (ORIGIN).[13]

Hipoglicemia severă este unul din cei mai puternici factori predictivi pentru evenimentele macrovasculare, alte efecte adverse și mortalitate în DZ tip 2. Este incert însă dacă există o legătură directă de cauzalitate sau dacă hipoglicemia severă este de fapt un marker de vulnerabilitate care crește riscul acestor evenimente.[14] În studii mecanistice au fost descrise anumite modificări fiziopatologice care apar în timpul hipoglicemiei severe, dar nu este confirmată legătura acestora cu apariția evenimentelor cardiovasculare. Au fost descriși factori de risc la care efectele induse de hipoglicemie ar putea contribui:

- anomalii de repolarizare cardiacă prin prelungirea intervalului QT, creșterea adrenalinei și noradrenalinei plasmatice, hipopotasemia;
- reducerea perfuziei miocardice ca și consecință a modificărilor hemodinamice prin creșterea debitului și frecvenței cardiace, reducerea presiunii arteriale centrale și a elasticității vaselor mari;
- procesul de ateroscleroză prin accentuarea disfuncției endoteliale și eliberării de factori pro-inflamatori;
- creșterea tendinței la tromboză prin creșterea agregării plachetare și a coagulării.[15]

21.4.2. Boala coronariană- sindroamele coronariene acute și cronice. Insuficiența cardiacă

Sindroamele coronariene acute și cronice, precum și insuficiența cardiacă vor fi prezentate în detaliu în capitolul *Comorbiditățile diabetului zaharat*.

Vom menționa doar faptul că boala coronariană este responsabilă de 40-80% din mortalitatea din DZ tip 2, prevenția și depistarea sa precoce fiind unul din obiectivele cele mai importante ale managementului clinic la persoanele cu DZ. De asemenea, simptomatologia bolii coronariene este mai puțin intensă sau este atipică, într-un procent relativ mare din cazuri fiind asimptomatică și depistată doar prin metode imagistice (18% în studiul BARI 2D, unde diagnosticul de boală coronariană a fost stabilit prin angiografie).[2,16]

Similar cu sindroamele coronariene, simptomatologia insuficienței cardiace la persoanele cu diabet poate fi atenuată și, în plus, este relativ frecvent atribuită altor comorbidități cum este mai ales obezitatea (care se poate și ea prezenta cu dispnee de efort, edeme, astenie, fatigabilitate), ceea ce subliniază importanța unui screening sistematic cu mijloacele recomandate de ghidurile în vigoare.[1,17]

21.4.3. Boala cerebrovasculară. Ateroscleroza carotidiană

DZ tip 2, dar și DZ tip 1 sunt factori de risc independenți pentru accidentul vascular cerebral ischemic, alături de HTA, fumat, hiperlipidemie, FiA, boala carotidiană aterosclerotică. Magnitudinea riscului depinde de mai mulți factori, inclusiv etnicitatea, dar riscul de AVC ischemic este de 1,4-3 ori mai mare în DZ față de subiecții fără DZ (sau chiar de 6,5 ori mai mare în cazul femeilor); în mod oarecum paradoxal, prezența DZ este asociată cu un risc mai redus de accident ischemic tranzitor (AIT), dar acesta este explicat mai degrabă prin predominanța infarctului cerebral la pacienții cu DZ. Este de menționat că pacienții cu DZ care se prezintă inițial cu AIT, au un risc semnificativ mai mare de a dezvolta AVC în următoarele zile.[18]

Studiile epidemiologice au demonstrat că AVC-ul ischemic la pacienții cu diabet apare la vârste mai tinere, este mai frecvent asociat cu prezența HTA, dislipidemiei și istoricului de infarct miocardic acut. Post-AVC, pacienții cu DZ au consecințe funcționale mai severe, o durată mai lungă de spitalizare, risc crescut de recurență și de mortalitate (într-un studiu finlandez prospectiv, riscul relativ de mortalitate post AVC a fost de 6 ori mai mare la bărbați și de peste 8 ori mai mare la femeile care aveau DZ). Ca și subtip de AVC, în DZ apar mai frecvent infarctele lacunare, consecința obstrucției unei singure artere cerebrale penetrante, dar este crescut și riscul de stenoze arteriale intra- și extracraniene.[18]

Screening-ul sistematic și periodic al bolii carotidiene la pacienții asimptomatici (care nu au avut istoric de AVC sau AIT) nu este recomandat. Dacă sunt depistate stenoze carotidiene, acestea sunt în general tratate conservator și urmărite prin ecografie vasculară Doppler. Indicațiile de revascularizație și alegerea metodei (endovasculară sau chirurgicală) la pacienții cu DZ sunt aceleași ca în cazul celor fără diabet - la persoane asimptomatice se indică dacă au un risc crescut de AVC (cum ar fi AIT/AVC în istoric, infarcte silențioase în emisfera ipsilaterală, plăci cu risc de rupere, stenoze progresive),

respectiv la cele simptomatice dacă stenoza este >70% (poate fi luată în considerare și la >50% dacă riscul de AVC post-procedural și de mortalitate este sub 6%).[1]

Prevenția AVC la pacienții cu DZ se face prin următoarele metode:[18,19]

- Obținerea unui control glicemic strict/normoglicemiei. În DZ tip 1, studiul DCCT a demonstrat o reducere în grupul de control intensiv cu 57% a unui endpoint compozit de IM non-fatal, AVC non-fatal, deces de cauză CV și revascularizare, efectul fiind în mare parte explicat de reducerea HbA1c; în DZ tip 2, rolul controlului glicemic per se este mai puțin demonstrat. Este de asemenea importantă alegerea medicației antihiperglicemiante. Nu există studii cu obiectiv primar de reducere a riscului de AVC, dar potențiale beneficii pot fi deduse din studii în care AVC a făcut parte din obiective compozite și din meta-analize. Efecte directe de reducere a riscului sunt demonstrate prin meta-analize pentru AR-GLP-1 (liraglutida, semaglutida injectabilă și orală, dulaglutida) și TZD[20], pentru metformin și inhibitorii de SGLT2 în contextul reducerii compozitului de MACE.[18] Foarte recent au fost făcute publice rezultatele trialului de outcome CV cu tirzepatida, care s-a dovedit non-inferioară comparatorului dulaglutidă;
- Controlul altor FR pentru AVC, cum este HTA, hiperlipidemia/nivelurile crescute de LDL-colesterol, fumatul;
- Antiagregarea plachetară cu aspirină (cel puțin 70 mg/zi) la cei cu risc crescut de evenimente (nu este indicată de rutină la toți pacienții cu DZ).

Diagnosticul și tratamentul fazei acute a AVC

Nu este în scopul acestui capitol de a prezenta detaliile legate de diagnosticul și tratamentul fazei acute a AVC. Vom enumera doar măsurile recomandate de ghiduri. [21]

Diagnosticul de AVC se stabilește conform recomandărilor generale pe baza tabloului clinic, confirmat de explorări imagistice - tomografie computerizată, rezonanță magnetică, angiografie.

Măsuri terapeutice:

1. Restabilirea fluxului circulator, în funcție de timpul scurs de la dezvoltarea AVC:
- 0–3 ore: administrarea intravenoasă de activator al plasminogenului tisular (t-PA);
- 0–6 h: administrare intra-arterială de t-PA;
- 0–24 h: trombectomie mecanică (prin stent) la subiecți atent selectați (balanța risc-beneficiu)

2. Controlul permisiv al valorilor TA în primele 3-5 zile;
3. Prevenirea aspirației;
4. Profilaxia trombozei venoase profunde (TVP);
5. Managementul hiperglicemiei.

Hiperglicemia persistentă în primele 24 ore de evoluție a unui AVC acut este asociată cu un prognostic mai rezervat; se recomandă tratamentul acesteia cu ținte de 140-180 mg/dL și cu evitarea hipoglicemiilor. Dacă acestea apar, trebuie tratate prompt. În general, este nevoie de administrarea insulinei într-un regim care să permită atingerea rapidă și menținerea țintelor glicemice.

6. Tratament antiplachetar inițiat în primele 24-48 ore - cu aspirină la cei care au primit tPA, cu aspirină și clopidrogrel timp de 21 zile la cei care nu au primit tPA, urmat de monoterapie ulterior.

Diagnosticul și managementul AIT

Diagnosticul AIT este eminamente clinic, iar ca metode imagistice se preferă cele de tip angioCT sau RMN, după efectuarea ecografie carotidiene. Terapia antiplachetară trebuie inițiată prompt, chiar înainte de efectuarea imagisticii dacă aceasta este în așteptare. În general, se indică monoterapia antiplachetară, cea dual doar pentru cazurile cu risc crescut de a dezvolta AVC.[22]

Reabilitatea post-AVC. Prevenția secundară post-AVC și post-AIT

Reabilitarea trebuie începută cât mai precoce, cu metode și intensitate adaptate stării clinice.

În prevenția secundară se recomandă: [23]

1. Controlul factorilor de risc, inclusiv a hiperglicemiei (a se vedea mai sus recomandările de alegere a terapiei specifice); de subliniat rolul optimizării stilului de viață cu alimentație echilibrată, activitate fizică regulată, oprirea fumatului etc.;
2. Identificarea și terapia FiA, inclusiv administrarea de anticoagulante;
3. Terapia antiplachetară - nu în combinație cu anticoagulantele, dacă acestea sunt indicate; terapia antiplachetară dual doar pe termen scurt (vezi mai sus), ulterior monoterapia;
4. Intervenții endovasculare sau chirurgicale pentru stenozele carotidiene semnificative - dacă există indicație.

21.4.4. Boala arterială periferică

Boala arterială periferică (BAP) include afectarea arterelor membrelor inferioare, boala carotidiană (care a fost descrisă în contextul bolii cerebrovasculare) și anevrismul de aortă.[1,24]

Pacienții cu DZ au risc crescut de BAP la nivelul membrelor inferioare - până la 30% din pacienții cu claudicație intermitentă (CI) și ~50–70% din cei care prezintă forme avansate - *chronic limb-threatening ischaemia* (CLTI) au diabet.[1] De asemenea, BAP este prima formă de prezentare a bolii CV la pacienții cu DZ tip 2 (16,2%) urmată de insuficiența cardiacă (14,1%).[25]

Caracteristicile BAP de la nivelul membrelor inferioare la pacienții cu DZ sunt: [1,24]

- modificările morfologice sunt influențate de prezența hiperglicemiei și a mecanismelor sale adiționale altor FRCV;
- obstrucțiile sunt mai frecvent prezente la nivelul arterelor de sub genunche și mai frecvent bilaterale;
- calcifierile pereților arteriali sunt mai severe, circulația colaterală se dezvoltă mai frecvent;
- BAP apare la vârste mai tinere și progresează mai rapid, iar frecvența formei amenințătoare - CTLI este mai mare;
- factorii de risc sunt durata DZ, controlul glicemic suboptimal, asocierea de alți FRCV, prezența bolii cronice de rinichi;
- pacienții cu DZ care dezvoltă ulcerații au un risc semnificativ mai mare de amputație dacă prezintă și complicații microvasculare.

Tabloul clinic al BAP cuprinde durerea la mers (CI), durerea de repaus și ulcerele trenante sau necroza (anterior denumită „gangrenă", termen pe care o parte din experți nu îl mai recomandă, dat fiind conotația de patologie care nu poate fi vindecată decât exclusiv prin amputație, ceea ce poate fi incorect în multe situații). La pacienții cu DZ durerea poate lipsi când este asociată neuropatia, ceea ce poate duce la întârzierea diagnosticului. [1]

Din punct de vedere al examenului obiectiv, modificările sunt similare celor cunoscute din BAP - paloare tegumentară și temperatură scăzută - picior rece, absența pilozității, atrofii musculare, diminuarea/absența pulsurilor periferice.

Clasificarea BAP cea mai frecvent utilizată este Leriche-Fontaine în cele 4 stadii, cu mențiunile făcute anterior:

- Stadiul I - asimptomatic; sunt prezente criteriile de diagnostic pe baza indicelui gambă-braț (IGB) ≤ 0,9;
- Stadiul II - durere funcțională/la mers (claudicație) - 2a > 200 m distanță de mers fără durere; 2b ≤ 200 m;
- Stadiul III - durere de repaus;
- Stadiul IV-ulcerație/necroză.

O entitate mai nou descrisă este CTLI - definită ca BAP cu durerea de repaus și necroză/ulcerație trenantă >2 săptămâni.

Diagnosticul BAP a membrelor inferioare (ideal în cadrul screeningului sistematic) se stabilește pe baza IGB ≤ 0,9, dar cu mențiunea că la pacienții cu DZ acesta trebuie interpretat cu precauție din cauza prezenței concomitente a mediocalcinozei (diagnosticată la un IGB >1,4) care poate crește fals IGB. Din acest motiv, în DZ, un criteriu mai bun de diagnostic este indicele deget (haluce)-braț < 0,7.[1,24]

Un IGB ≤0,9 sau >1,4 sau prezența ulcerației sau a claudicației intermitente necesită continuarea investigațiilor prin ultrasonografie Doppler sau test de efort și apoi angioCT sau angioRMN - conform indicației chirurgului vascular sau cardiologului/radiologului intervenționist care va stabili și posibilitatea și tipul de procedură de revascularizație. Dacă este prezentă ulcerația, se recomandă utilizarea clasificării WifI (a se vedea capitolul Piciorul diabetic).[1]

Tratamentul medical include controlul glicemic și al celorlalți FRCV, administrarea de inhibitori SGLT2 și/sau AR GLP-1 ca și în cazul altor boli CV aterosclerotice. Recent au fost publicate rezultatele studiului STRIDE (A Research Study to Compare a Medicine Called Semaglutide Against Placebo in People With Peripheral Arterial Disease and Type 2 Diabetes) care a demonstrat că semaglutida 1,0 mg/săptămână a crescut semnificativ distanța de mers la pacienți cu BAP în stadiul Fontaine 2a și DZ tip 2.[26]

O indicație mai recentă este administrarea unei combinații de rivaroxaban 2 x 2,5 mg și aspirină 100 mg, care a dovedit o reducere importantă (43%) a evenimentelor majore la nivelul membrelor inferioare - MALE.

Alte intervenții constau în programe de exerciții fizice structurate/mers pe jos (minim 3 ori/săptămână, 30-45 minute), administrare de medicamente care cresc distanța de mers (cilostazol având cele mai bune dovezi). Stadiul de CTLI necesită consult de specialitate în termen cât mai scurt și abordarea de proceduri de revascularizație - dacă este posibil.[1]

Anevrismul de aortă

Datele publicate până în prezent arată un risc mai mic de a dezvolta anevrism aortic la pacienții cu DZ, comparativ cu persoanele fără diabet. Sunt discutate mai multe mecanisme care ar putea explica acest lucru - efectele asupra volumului matricei extracelulare, glicarea proteinelor matricei extracelulare, formarea produșilor finali de glicare avansată, inflamația, stresul oxidativ și biologia trombului intraluminal. Diagnosticul și managementul anevrismului aortic au aceleași recomandări ca la pacienții fără DZ.[1]

21.4.5. Fibrilația atrială (FiA), aritmiile ventriculare și moartea subită

Diabetul poate crește riscul de aritmii cardiace prin intermediul mai multor factori, cum sunt: FRCV asociați, boli cardiovasculare (boli coronariene, infarct miocardic anterior, insuficiență cardiacă sau accident vascular cerebral) și factori asociați diabetului, cum ar fi controlul glicemiei sau *neuropatia diabetică*. Riscul de aritmii cardiace sau de moarte subită cardiacă la pacienții cu diabet este cel mai adesea legat de prezența și severitatea bolilor cardiovasculare subiacente, dar factorii legați de diabet pot induce aritmii independent de comorbiditățile CV. Riscul de tulburări de conducere și necesitatea terapiei cu stimulator cardiac poate fi, de asemenea, mai mare la pacienții cu DZ tip 2. Tratamentul acestor condiții este același ca în cazul pacienților fără diabet. De menționat faptul că pentru FiA se recomandă screeningul oportunistic prin palparea pulsului - identifică aritmia completă specifică FiA sau prin înregistrarea traseului ECG, care este și testul diagnostic. Identificarea FiA asimptomatice este importantă în special pentru prevenția AVC ischemic.[1]

21.4.6. Complicațiile macrovasculare în DZ tip 1

Persoanele cu DZ 1 au o mortalitate de 3 ori mai mare față de populația generală, ceea ce se traduce printr-o reducere cu 11 ani a speranței de viață; mortalitatea cauzată de BCV reprezintă 30-44% din totalul deceselor la pacienții cu DZ tip 1.

Evaluarea RCV beneficiază de metode specifice la această categorie de pacienți (a se vedea capitolul *Evaluarea riscului cardiovascular la pacienții cu diabet zaharat*).

Rolul controlului glicemic intensiv în prevenția evenimentelor macrovasculare a fost demonstrat în DCCT/EDIC pentru DZ tip 1 (vezi mai sus). Se recomandă de asemenea controlul celorlalți FRCV, deși dovezile directe nu sunt la fel de consistente ca în cazul DZ tip 2.

Noile tehnologii din DZ tip 1 - sistemele de monitorizare continuă, pompele avansate - au potențialul de a optimiza controlul glicemic, precum și variabilitatea glicemică, dar în prezent nu sunt dovezi certe legate de beneficiile CV. Totuși, putem menționa studii mecanistice (rigiditate arterială, funcție miocardică) și studii epidemiologice de cohortă care arată beneficii CV la pacienții utilizatori de pompe de insulină, iar utilizarea sistemelor de monitorizare continuă care reduc riscul de hipoglicemie severă și variabilitatea glicemică pot contribui la reducerea FRCV și subsecvent a riscului macrovascular.[27]

De menționat și faptul că inhibitorii SGLT2 și AR GLP-1, care au dovedit efecte de cardio-renoprotecție în DZ tip 2, nu au indicații în prezent la pacienții cu DZ tip 1.[1]

În concluzie, complicațiile macrovasculare sunt de o deosebită importanță în DZ și necesită luarea tuturor măsurilor recomandate de ghiduri în vederea reducerii mortalității și creșterii speranței de viață în diabet. Rezultate de scădere a morbi-morbidității CV în DZ tip 1 și 2 sunt raportate deja pentru anumite populații,[28] demonstrând că este posibilă generalizarea acestor beneficii aduse pacienților cu diabet.

Bibliografie:

1. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023 Oct 14;44(39):4043-4140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192. Erratum in: Eur Heart J. 2023 Dec 21;44(48):5060. doi: 10.1093/eurheartj/ehad774. Erratum in: Eur Heart J. 2024 Feb 16;45(7):518. doi: 10.1093/eurheartj/ehad857.
2. Østergaard JA, Block TJ, Dahm S, Khan W Jandeleit-Dahm KAM. Pathogenesis of Macrovascular Complications in Diabetes In: Holt RI, Flyvbjerg A, editors. Textbook of diabetes: Sixth edition. Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell; 2024. p: 681-699.
3. IDF Diabetes Atlas 11th Edition – 2025. [Internet]. Available from: www.diabetesatlas.org
4. Baena-Díez JM, Peñafiel J, Subirana I, Ramos R, Elosua R, Marín-Ibañez A, et al.; FRESCO Investigators. Risk of Cause-Specific Death in Individuals With Diabetes: A Competing Risks Analysis. Diabetes Care. 2016 Nov;39(11):1987-1995. doi: 10.2337/dc16-0614. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27493134.
5. Wang M, Sperrin M, Rutter MK, Renehan AG. Cancer is becoming the leading cause of death in diabetes. Lancet. 2023 Jun 3;401(10391):1849. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00445-2.
6. Barnett KC, Li S, Liang K, Ting JP. A 360° view of the inflammasome: Mechanisms of activation, cell death, and diseases. Cell. 2023 May 25;186(11):2288-2312. doi: 10.1016/j.cell.2023.04.025.
7. Gerstein HC. Is glucose a continuous risk factor for cardiovascular mortality? Diabetes Care. 1999 May;22(5):659-60. doi: 10.2337/diacare.22.5.659.
8. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Oct 9;359(15):1577-89. doi: 10.1056/NEJMoa0806470.

9. Vaag AA. Glycemic control and prevention of microvascular and macrovascular disease in the Steno 2 study. Endocr Pract. 2006 Jan-Feb;12 Suppl 1:89-92. doi: 10.4158/EP.12.S1.89. PMID: 16627389.
10. Kilickap M, Kozluca V, Tan TS, Akbulut Koyuncu IM. GLP-1 Receptor Agonists and SGLT-2 Inhibitors in Patients With Versus Without Cardiovascular Disease: A Systematic Review, Meta-analysis, and Trial Sequential Analysis. Angiology. 2024 Oct;75(9):820-830. doi: 10.1177/00033197231183229. Epub 2023 Jun 16. PMID: 37326223.
11. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. Diabetes Care. 2016 May;39(5):686-93. doi: 10.2337/dc15-1990.
12. Fu J, Yu MG, Li Q, Park K, King GL. Insulin's actions on vascular tissues: Physiological effects and pathophysiological contributions to vascular complications of diabetes. Mol Metab. 2021 Oct;52:101236. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101236. Epub 2021 Apr 18. PMID: 33878400; PMCID: PMC8513152.
13. ORIGIN Trial Investigators; Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med. 2012 Jul 26;367(4):319-28. doi: 10.1056/NEJMoa1203858. Epub 2012 Jun 11. PMID: 22686416.
14. Hanefeld M, Frier BM, Pistrosch F. Hypoglycemia and Cardiovascular Risk: Is There a Major Link? Diabetes Care. 2016 Aug;39 Suppl 2:S205-9. doi: 10.2337/dcS15-3014. PMID: 27440834.
15. Hanefeld M, Duetting E, Bramlage P. Cardiac implications of hypoglycaemia in patients with diabetes - a systematic review. Cardiovasc Diabetol. 2013 Sep 21;12:135. doi: 10.1186/1475-2840-12-135.
16. Lehrke M, Marx N. Ischaemic Heart Disease in Diabetes. In: Holt RI, Flyvbjerg A, editors. Textbook of diabetes: Sixth edition. Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell; 2024. p: 724-731.
17. Pandey A, Patel KW, Verma S. Heart Failure in Diabetes. In: Holt RI, Flyvbjerg A, editors. Textbook of diabetes: Sixth edition. Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell; 2024. p: 732-744.
18. Amory CF, Weinberger J, Smith TS. Cerebrovascular Disease and Diabetes. In: Holt RI, Flyvbjerg A, editors. Textbook of diabetes: Sixth edition. Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell; 2024. p: 745-754.
19. Bushnell C, Kernan WN, Sharrief AZ, Chaturvedi S, Cole JW, Cornwell WK 3rd, et al. 2024 Guideline for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2024 Dec;55(12):e344-e424. doi: 10.1161/STR.0000000000000475. Epub 2024 Oct 21. Erratum in: Stroke. 2024 Dec;55(12):e439. doi: 10.1161/STR.0000000000000482. Erratum in: Stroke. 2025 Feb;56(2):e98. doi: 10.1161/STR.0000000000000486.
20. Benn M, Emanuelsson F, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG. Impact of high glucose levels and glucose lowering on risk of ischaemic stroke: a Mendelian randomisation study and meta-analysis. Diabetologia. 2021 Jul;64(7):1492-1503. doi: 10.1007/s00125-021-05436-0.
21. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2019 Dec;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211. Epub 2019 Oct 30. Erratum in: Stroke. 2019 Dec;50(12):e440-e441. doi: 10.1161/STR.0000000000000215.

22. Fonseca AC, Merwick Á, Dennis M, Ferrari J, Ferro JM, Kelly P, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on management of transient ischaemic attack. Eur Stroke J. 2021 Jun;6(2):CLXIII-CLXXXVI. doi: 10.1177/2396987321992905.
23. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2021 Jul;52(7):e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375. Epub 2021 May 24. Erratum in: Stroke. 2021 Jul;52(7):e483-e484. doi: 10.1161/STR.0000000000000383. PMID: 34024117.
24. Sillesen HH. Peripheral Vascular Disease. In: Holt RI, Flyvbjerg A, editors. Textbook of diabetes: Sixth edition. Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell; 2024. p: 755-769.
25. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1·9 million people. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Feb;3(2):105-13. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70219-0.
26. Bonaca MP, Catarig AM, Houlind K, Ludvik B, Nordanstig J, Ramesh CK, et al; STRIDE Trial Investigators. Semaglutide and walking capacity in people with symptomatic peripheral artery disease and type 2 diabetes (STRIDE): a phase 3b, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2025 May 3;405(10489):1580-1593. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00509-4.
27. Pauley ME, Tommerdahl KL, Snell-Bergeon JK, Forlenza GP. Continuous Glucose Monitor, Insulin Pump, and Automated Insulin Delivery Therapies for Type 1 Diabetes: An Update on Potential for Cardiovascular Benefits. Curr Cardiol Rep. 2022 Dec;24(12):2043-2056. doi: 10.1007/s11886-022-01799-x.
28. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017 Apr 13;376(15):1407-1418. doi: 10.1056/NEJMoa1608664.

Capitolul 21.5. Riscul cardiovascular la pacienții cu diabet

Anca Cerghizan

Toate ghidurile de prevenție ale bolii cardiovasculare aterosclerotice (BCV ATS)/cardio-reno-metabolice (CRM) susțin principiul evaluării multifactoriale a riscului cardiovascular ca bază de decizie a managementului ulterior.[1-4]

Ce înseamnă evaluarea riscului cardiovascular? Estimarea riscului unei persoane, pe o anumită perioadă de timp – 5,10 (cel mai frecvent folosită), 20 de ani sau pe toată durata vieții, de a avea un eveniment cardiovascular aterosclerotic – cel mai frecvent se estimează riscul pentru infarct miocardic (IM), accident vascular cerebral (AVC), arteriopatie cronică obliterantă sau deces de cauză cardiovasculară.

Scopul predicţiei riscului cardiovascular.

Metodele de predicție se folosesc cu 2 scopuri:

1. Managementul diabetului zaharat - stabilirea obiectivelor terapeutice adaptate categoriei de risc;
2. Ilustrarea (în contextul educației terapeutice) efectului de trecere de la o categorie/nivel de risc la alta/altul, prin modificarea exprimării clinice a factorilor de risc.

Categorii de risc. În literatură sunt descrise mai multe clase/categorii de risc cardiovascular, în general trei:

1. Risc scăzut;
2. Risc moderat/intermediar;
3. Risc crescut/înalt (unele ghiduri au și categoria de risc foarte crescut/foarte înalt).[1-4]

Cum se alege metoda de predicţie? Pentru ca o metodă de cuantificare a riscului să fie cu adevărat utilă ea trebuie să îndeplinească anumite standarde:

- să se bazeze pe factori de risc uşor de evaluat;
- să acopere ambele sexe și cât mai multe categorii de vârstă;
- să se bazeze pe date specifice populației pentru care este folosită – de exemplu scorurile americane sunt bazate pe date provenite de la populație americană și pot să nu oglindească corect riscul unei persoane din Europa, Asia etc.;
- evenimentele cardiovasculare estimate să fie bine definite, ideală este includerea atât a evenimentelor fatale – cel mai frecvent decesul de cauză cardiovasculară (CV), cât și a celor non-fatale – infarct miocardic (IM) și /sau accident vascular cerebral (AVC);
- să fie validată pe populația țintă.

Este foarte dificil de găsit/recomandat cea mai potrivită metodă pentru un anumit pacient, dar metoda de cuantificare aleasă trebuie să fie adaptată grupului/situației din care face parte persoana abordată.

Metode de cuantificare. Există mai multe metode propuse în literatură pentru calculul/ estimarea riscului cardiovascular individual. Ele pot fi grupate în 2 mari categorii:

1. Metode care pot fi descrise ca și "calitative". Acestea se bazează pe "numărarea"/ evaluarea factorilor de risc cardiovascular/comorbidităților/complicațiilor/afectării de organ țintă (inimă, rinichi, ochi). Ele conduc la încadrarea persoanei într-o anumită clasă/categorie de risc (scăzut, moderat/intermediar, crescut/înalt, foarte crescut/foarte înalt), adică ne spun doar în ce categorie de risc este încadrat pacientul. De exemplu, folosind o astfel de metodă vom putea spune: *pacientul X are un risc crescut de a avea un eveniment cardiovascular în următorii 10 ani.*
2. Metode care pot fi descrise ca și "cantitative", prezente sub formă de diagrame, algoritmi, softuri computerizate. Acestea furnizează un risc numeric (procentual) pentru afectarea

cardiovasculară – risc care poate fi încadrat la rândul lui într-una dintre categoriile de risc. De exemplu, folosind o astfel de metodă vom putea spune: *pacientul X are un risc de 22% - încadrat la categoria de risc crescut, de a avea un eveniment cardiovascular în următorii 10 ani.*

Este important de spus că pacienții cu boli cardiovasculare manifeste au prin definiție un risc crescut și că, în general, metodele uzuale nu se aplică/nu se folosesc pentru această categorie.[2,3] În ultimii ani au apărut și metode dedicate de evaluare a riscului la pacienții cu boală cardiovasculară clinic manifestă.[5] Dacă, în general, modalitățile de cuantificare a riscului estimează riscul de apariție a primului eveniment cardiovascular la pacienți fără BVC ATS, la pacienții cu diagnostic anterior de BCV ATS, aceste metode estimează riscul unui eveniment subsecvent – al doilea, al treilea, etc.

În continuare vor fi descrise cele mai folosite dintre aceste metode de predicție.

Categoria de risc CV crescut conform consensului ADA/EASD.[1]

Consensul ADA/EASD recomandă o metodă calitativă pentru estimarea riscului crescut. Conform acestui document, în categoria de risc crescut pentru evenimente CV se găsesc pacienții cu BCV ATS clinic documentată, precum și următoarele 3 categorii:

- Pacienţi cu diagnostic de insuficienţă cardiacă;
- Pacienţi cu diagnostic de boală cronică renală (BCR);
- Pacienţi care au indicatori de risc crescut CV – vârstă mai mare sau egală cu 55 ani ŞI cel puțin doi factori de risc adiționali (hipertensiune, dislipidemie, obezitate, fumat, albuminurie).

Categoriile de risc conform ghidului de prevenție CV în diabetul zaharat al Societăţii Europene de Cardiologie (ESC).[3]

ESC recomandă ambele metode – calitativă și cantitativă (SCORE2 Diabetes care va fi abordat separat) pentru evaluarea riscului de apariție al primului eveniment cardiovascular la persoanele cu diabet zaharat tip 2.

Sunt descrise 4 categorii de risc:

1. Risc scăzut cuprinde persoane cu DZ tip 2 care nu îndeplinesc criteriile pentru riscul foarte înalt și au RCV < 5% folosind SCORE2 Diabetes.
2. Risc moderat cuprinde persoane cu DZ tip 2 care nu îndeplinesc criteriile pentru riscul foarte înalt și au RCV 5-10% folosind SCORE2 Diabetes.
3. Risc crescut/înalt cuprinde persoane cu DZ tip 2 care nu îndeplinesc criteriile pentru riscul foarte înalt și au RCV 10-20% folosind SCORE2 Diabetes.
4. Risc foarte crescut/foarte înalt cuprinde persoane cu DZ tip 2 și

- BCV ATS documentată, sau
- afectare severă de organ țintă (RFGe <45 mL/min/1,73 m^2 indiferent de albuminurie sau RFGe 45– 59 mL/min/1,73 m^2 și albuminurie RACU 30–300 mg/g - stadiul A2 sau proteinurie RACU >300 mg/g - stadiul A3) sau prezența afectării microvasculare în cel puțin 3 teritorii diferite), sau
- RCV ≥ 20% folosind SCORE2 Diabetes.

Calculatorul de risc cardiovascular UKPDS – UKPDS Risk Engine.[6]

Softul UKPDS (ultima versiune 2.01) este un program computerizat, adresat persoanelor cu diabet zaharat, bazat pe rezultatele UKPDS și care oferă predicție pentru patru categorii de obiective clinice: combinat morbiditate și mortalitate coronariană respectiv cerebrovasculară, mortalitate coronariană respectiv cerebrovasculară. El poate fi descărcat gratuit de pe site-ul www.dtu.ox.ac.uk. Utilizează 10 factori de risc: vârsta, durata diabetului, sexul, etnicitate, prezența fibrilației atriale, starea de fumător, HbA1c, colesterol total, HDL-colesterol și tensiune arterială sistolică. Stratificarea riscului se face în 3 clase de risc: < 15% risc scăzut, 15-30% risc moderat și ≥ 30% risc crescut.

SCORE2 Diabetes.[3]

Diagramele SCORE2 Diabetes, prezente și sub formă de soft (site-ul www.escardio.org), sunt metode de predicție europene derivate din grilele SCORE2 ale populației generale, existente în patru variante: pentru regiunile cu risc scăzut, moderat, crescut și pentru cele cu risc foarte crescut. În acest moment, România se încadrează în categoria de risc foarte crescut. Oferă predicție la 10 ani asupra morbi-mortalităţii cardiovasculare, adică pentru riscul de apariție al primului eveniment cardiovascular fatal (deces de cauză cardiovasculară) sau non-fatal (IM sau AVC non-fatale). Utilizează 8 factori majori de risc: sex, vârstă, vârsta la care a fost diagnosticat diabetul, starea de fumător, colesterol total, HDL-colesterol, tensiune arterială sistolică, rata estimată de filtrare glomerulară. Cele patru clase clinice de risc: risc scăzut, risc moderat, risc crescut și risc foarte crescut- prezentate mai sus.

Avantaje: se bazează pe populație europeană, este ușor de folosit.

Dezavantaj: are limitări de vârstă – se poate folosi doar pentru pacienți cu vârsta între 40-69 de ani.

În afara acestor metode generale de evaluare a riscului cardiovascular în diabetul zaharat, merită amintite unele specifice.

Pacienții tineri și cei cu diabet zaharat tip 1 nu se încadrează foarte bine în metodele uzuale – fie sunt excluși, fie riscul este sub/supra estimat în cazul lor. Acesta este motivul pentru care au fost dezvoltate modalități dedicate de cuantificare a RCV.

Pentru persoanele cu diabet tip 1 există **"Steno T1 Risk Engine"** dezvoltat de către colectivul Centrului de Diabet STENO. Softul oferă predicție la 5 și 10 ani pentru morbi-mortalitatea CV – boală coronariană, AVC, boală arterială periferică, la cei care nu au diagnostic anterior de BCV ATS.[7] De asemenea, estimează și riscul de BCR în stadiul terminal. Factorii luați în considerare sunt prezența BCV (caz în care se calculează doar riscul renal), vârsta, sex, durata diabetului, HbA1c, tensiunea arterială sistolică, fumatul, albuminuria, RFGe, LDL-colesterolul, activitatea fizică ≥3,5 ore/săptămână (da/nu).

De asemenea a fost propusă și o metodă de evaluare a RCV aplicabilă pacienților tineri, sub 40 de ani – **scorul de risc PDAY** (Pathobiologic Determinants of Atherosclerosis in Youth). Scorul se bazează pe rezultatele studiului CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study) și, deși nu este dedicat exclusiv persoanelor cu diabet zaharat, în baza de date utilizată au fost incluse și persoane cu diabet.[8] Factorii de risc luați în considerare sunt vârsta (15-34 ani), sexul, non-HDL și HDL-colesterolul, fumatul, statusul non-hipertensiv/hipertensiv, obezitatea, HbA1c (<8 și ≥8%).

Bibliografie:

1. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2022 Dec;65(12):1925-1966. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2. Epub 2022 Sep 24. PMID: 36151309; PMCID: PMC9510507.

2. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care* 2025 Jan 1; 48 (Supplement_1): S181–S206. doi: 10.2337/dc25-S009

3. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023 Oct 14;44(39):4043-4140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192. Erratum in: Eur Heart J. 2023 Dec 21;44(48):5060. doi: 10.1093/eurheartj/ehad774. Erratum in: Eur Heart J. 2024 Feb 16;45(7):518. doi: 10.1093/eurheartj/ehad857.

4. International Diabetes Federation. IDF Global Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes – 2025 [Internet] Available at https://idf.org/t2d-cpr-2025

5. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: Eur Heart J. 2022 Nov 7;43(42):4468. doi: 10.1093/eurheartj/ehac458.
6. UKPDS Risk Engine, University of Oxford, Diabetes Trials Unit, v2.01, 2017 [Internet] Available at https://www2.dtu.ox.ac.uk/riskengine/
7. The Steno T1 Risk Engine. The Steno Diabetes Center Copenhagen, 2021 [Internet] Available at http://www.sdcc.dk/T1riskengine
8. Gidding SS, Colangelo LA, Nwabuo CC, Lewis CE, Jacobs DR, Schreiner PJ, Lima JAC, Allen NB. PDAY risk score predicts cardiovascular events in young adults: the CARDIA study. Eur Heart J. 2022 Aug 7;43(30):2892-2900. doi: 10.1093/eurheartj/ehac009.

Capitolul 21.6. Neuropatia diabetică

Andra-Elena Nica, Daniela Stegaru, Gabriela Radulian

21.6.1. Introducere

Neuropatia diabetică (ND) reprezintă una dintre cele mai frecvente și invalidante complicații cronice ale diabetului zaharat, cu un impact major asupra calității vieții și prognosticului pe termen lung. Se estimează că între 50% și 75% dintre pacienții cu diabet dezvoltă, la un moment dat, o formă de afectare neurologică, aceasta fiind totodată principala cauză de spitalizare pentru complicații ale diabetului și cea mai frecventă cauză de amputații non-traumatice la nivel mondial.[1]

ND desemnează un spectru heterogen de tulburări neurologice cu mecanisme patogenice comune, însă cu manifestări clinice variabile, ce pot afecta atât sistemul nervos somatic, cât și cel autonom. Riscul de apariție crește odată cu durata bolii, vârsta înaintată, obezitatea abdominală, consumul cronic de alcool sau expunerea la substanțe neurotoxice.[2,3]

Definirea neuropatiei diabetice implică identificarea unei afectări clinice sau subclinice a sistemului nervos periferic la persoanele cu diabet, în absența altor cauze cunoscute de neuropatie, inclusiv boli genetice, infecțioase, neoplazice, metabolice sau autoimune.

Cea mai frecventă formă clinică este polineuropatia diabetică periferică senzitivă simetrică, întâlnită la peste 90% dintre cazurile diagnosticate. Manifestările pot varia de la simptome subtile și nespecifice precum parestezii, hipoestezie, senzație de arsură, până la deficite neurologice severe, cu risc crescut de ulcerații, infecții și complicații ortopedice.[4]

Importanța diagnosticării precoce nu poate fi subliniată suficient. Inițierea la timp a măsurilor terapeutice, inclusiv controlul glicemic, intervențiile farmacologice și non-farmacologice, pot contribui la ameliorarea simptomelor, încetinirea progresiei și reducerea riscului de complicații invalidante.[5]

21.6.2. Etiopatogenia neuropatiei periferice diabetice

Neuropatia diabetică este o afecțiune neurodegenerativă complexă, rezultată din interacțiunea căilor metabolice activate de hiperglicemie, stresul oxidativ, inflamație și dislipidemie.

1. **Activarea căii poliol** - apare în condiții de hiperglicemie, când excesul de glucoză este transformat în sorbitol de către aldol-reductază și apoi în fructoză. Această acumulare intracelulară de sorbitol și fructoză crește osmolalitatea și determină stres osmotic. Procesul consumă NADPH, reducând regenerarea glutationului, un antioxidant esențial. Scăderea glutationului crește stresul oxidativ și dăunează celulelor nervoase.[6] Este afectată funcționarea pompei Na^+/K^+-ATPază, ceea ce conduce la edem și disfuncție axonală. Rezultatul constă în demielinizarea și moartea neuronală, afectând conducerea nervoasă.
2. **Calea hexozaminelor** - în condiții de hiperglicemie, glucoza în exces intră în calea hexozaminelor, ducând la formarea de uridină difosfat N-acetilglucozamină. Această moleculă modifică proteinele, alterând expresia genică și funcțiile celulare.[7] Consecințele includ disfuncție vasculară, inflamație și stres oxidativ.
3. **Formarea produșilor finali de glicare avansată** - hiperglicemia cronică duce la formarea produșilor finali de glicare avansată, care se acumulează în nervi și activează receptorii RAGE. Aceasta declanșează căi proinflamatorii și de stres oxidativ, contribuind la afectarea nervoasă.[8,9]
4. **Calea protein kinazei C** - activarea PKC în diabet afectează metabolismul celular, favorizând vasoconstricția, stresul oxidativ și inflamația.[10] Aceasta amplifică sensibilitatea nociceptivă prin stimularea neuronilor spinali și trigeminali. De asemenea, reduce viabilitatea celulelor gliale, accentuând leziunile nervoase.

5. **Dislipidemia** – are un rol semnificativ în dezvoltarea neuropatiei diabetice periferice, indiferent de nivelul glucozei serice. Trigliceridele serice crescute sunt corelate cu progresia DN și scăderea densității fibrelor mielinizate. Dietele bogate în grăsimi duc la disfuncția mitocondrială, afectând neuronii și contribuind la reducerea vitezei de conducere nervoasă. Dislipidemia provoacă stres oxidativ și moarte celulară în celulele Schwann. Lipoproteinele de joasă densitate oxidate contribuie la leziuni neuronale și disfuncție microvasculară, activând căi inflamatorii.[11]
6. **Stresul oxidativ** - hiperglicemia crește producția de specii reactive de oxigen (ROS) prin afectarea mitocondriilor și activarea NADPH oxidazelor. ROS în exces provoacă daune structurale celulare și apoptoză neuronală. Mitocondriile devin disfuncționale, reducând ATP-ul și afectând neuronii și celulele Schwann.[12,13]
7. **Inflamația** - hiperglicemia cronică induce o stare proinflamatorie caracterizată prin niveluri crescute de citokine precum TNF-α, IL-1β și IL-6, care sensibilizează neuronii și contribuie la demielinizare și degenerare axonală.[14]

21.6.3. Clasificarea neuropatiei diabetice

Neuropatia diabetică cuprinde un grup divers de sindroame clinice, clasificate de obicei în funcție de tiparul afectării neurologice:

21.6.3.1. Polineuropatia distală simetrică

Este cea mai frecventă formă, fiind caracterizată prin pierdere senzorială, durere și disfuncție motorie la nivelul extremităților. Poate fi clasificată în funcție de tipul de fibre nervoase afectate.

Tabel 21.6.1. Clasificarea neuropatiei periferice[15-17]

Tipul neuropatiei	Fibre afectate	Prevalență	Simptome și Manifestări	Diagnostic
Neuropatia cu fibre mici	Fibre C nemielinizate și Aδ subțiri mielinizate[15]	20–30%	- Durere (arsuri, șocuri electrice, dureri ascuțite) - Hiperalgezie - Parestezii și alodinie[16]	Studiile de conducere nervoasă
Neuropatia cu fibre mari	Fibre Aβ mari mielinizate	40–60%	- Deficite senzoriale (scăderea simțului proprioceptiv și percepției vibrațiilor) - Parestezii și dificultăți de echilibru - Slăbiciune musculară, atrofie, pierderea reflexelor tendinoase	Studiile de conducere nervoasă
Neuropatia cu fibre mixte	Fibre mici și mari	Până la 50%	- Pierderea senzorială simetrică (tipar „mănușă-ciorap”)[17] - Durere neuropată - Implicare autonomă (disfuncție sudomotorie, hipotensiune ortostatică, manifestări gastrointestinale)	- Evaluări neurofiziologice - Examinare clinică detaliată pentru identificarea simptomelor mixte

21.6.3.2. Neuropatia diabetică autonomă

Este o complicație gravă și frecventă a diabetului, cauzată de afectarea sistemului nervos autonom, care controlează funcțiile involuntare ale organismului. Prevalența globală a neuropatiei autonome variază între 20 și 40% în rândul pacienților cu diabet și include mai multe subtipuri.[18]

Tabel 21.6.2. Clasificarea neuropatiei autonome[19-23]

Tipul neuropatiei autonome	Prevalență	Manifestări clinice	Metode de diagnostic
1. Neuropatia autonomă cardiovasculară	20–60%[19]	- Poate fi asimptomatică inițial - Tahicardie în repaus - Intoleranță la efort - Hipotensiune ortostatică - Ischemie miocardică silențioasă	- Teste Ewing - Monitorizare ambulatorie a TA pentru identificarea ritmului circadian anormal
2. Neuropatia autonomă gastrointestinală	30–50%[20]	- Diskinezie esofagiană - Gastropareză - Enteropatie: disfagie, reflux gastric, întârzierea golirii gastrice, diaree, constipație, incontinență fecală	- Scintigrafie gastrică - Test respirator cu 13C-octanoic - Manometrie esofagiană + pH-metrie
3. Neuropatia autonomă genitourinară	¬ 40%[21]	- Retenție urinară - Infecții urinare recurente - Incontinență urinară - Disfuncția erectilă afectează până la 75% dintre bărbații diabetici, din cauze vasculare și neuropate - La femei: scăderea libidoului, uscăciune vaginală, dispareunie, scăderea excitației sexuale, cu o prevalență de 30–50%	- Volum rezidual postmicțional - Studii urodinamice - Evaluare sexuală completă - Doppler penian - Evaluare hormonală
4. Disfuncția sudomotorie	¬ 30%[22]	- Anhidroză - Hiperhidroză compensatorie - Risc crescut de infecții	- QSART - Conductanță electrochimică a pielii (ESC) cu Sudoscan - Testul Neuropad
5.Hipoglicemia unawareness	¬ 30–40%[19]	- Lipsă de conștientizare a hipoglicemiei - Simptome neuroglicopenice: confuzie, convulsii	- Monitorizare glicemică continuă
6. Disfuncția pupilară	¬ 25%[23]	- Mioză - Reflex luminos redus - Dificultate de adaptare la lumină	- Pupilometrie - Testare farmacologică (pilocarpină) - Pupilometrie dinamică

21.6.3.3. Mononeuropatia

Reprezintă afectarea unui singur nerv sau a unui grup de nervi, rezultând durere, slăbiciune sau pierdere senzorială în zona afectată. Prevalența este estimată sub 1% în rândul pacienților cu diabet și apare mai des la persoanele în vârstă și la cele cu durată lungă a diabetului.[24] Nervii cranieni sunt frecvent afectați. Nervul facial poate determina paralizie sau slăbiciune facială, iar mai rar pot fi implicați nervii trohlear, trigemen și abducens. Dintre nervii periferici, cei mai frecvent afectați sunt nervul median, nervul ulnar, nervul radial și nervul peroneal comun.

21.6.3.4. Radiculoplexopatia diabetică

Este o complicație rară și invalidantă a diabetului zaharat, caracterizată prin afectarea rădăcinilor nervoase și a plexurilor, afectând cel mai frecvent plexul lombosacrat și, mai rar, plexul cervical.[25] Clinic, se prezintă cu debut brusc sau subacut al unei dureri unilaterale severe la nivelul șoldului, coapsei sau feselor, care precede cu câteva săptămâni slăbiciunea motorie.

21.6.4. Diagnosticul polineuropatiei diabetice periferice senzitive simetrice

Durerea neuropată este adesea resimțită ca senzație de frig, arsură, constricție sau junghi, având un caracter subiectiv și variabil. Poate debuta brusc sau insidios și evoluează progresiv, fiind însoțită frecvent de alodinie și hiperalgezie. Intensificarea pe timpul nopții afectează somnul și starea psihică, reducând semnificativ calitatea vieții.

Examenul clinic al piciorului poate evidenția deformări ale degetelor sau antepiciorului, modificări tegumentare precum calusuri, uscăciune, vezicule sau ulcerații. De asemenea, se pot observa atrofii musculare, indicând afectare neurologică sau vasculară.

Electromiografia este principalul test electrofiziologic folosit pentru diagnosticarea neuropatiilor, oferind informații despre funcția nervilor periferici și a mușchilor. EMG este esențială în aprecierea severității și extinderii polineuropatiei.

Testarea sensibilităților periferice vizează evaluarea fibrelor nervoase groase și subțiri, folosind metode standardizate. Sensibilitatea vibratorie este explorată cu diapazonul Reydel-Seiffer (128 Hz), aplicat pe proeminențe osoase; valori ≤5 indică prezența neuropatiei. Sensibilitatea tactilă și la presiune se testează cu monofilamentul de 10 g, iar percepția dureroasă și termică se evaluează cu ac steril și, respectiv, eprubete sau dispozitivul TIP-THERM.

Biopsia nervoasă (nerv sural) este o metoda invazivă rezervată etiologiei neclare sau neuropatiilor atipice.

Diagnosticul polineuropatiei diabetice periferice se poate stabili și utilizând Scorul Toronto [26], care reprezintă un protocol validat prin comparare cu rezultatele biopsiei de nerv sciatic și corelat strâns cu evaluarea electrofiziologică. Protocolul se aplică pentru fiecare picior în parte. Scorul maxim posibil este de 19 puncte.

Tabel 21.6.3. Scorul Toronto[26]

Itemi Scorul Toronto		**Scor**
Scor simptome	Durere	0= absent, 1= prezent
	Amorțeală	0= absent, 1= prezent
	Furnicături	0= absent, 1= prezent
	Oboseală	0= absent, 1= prezent
	Ataxie	0= absent, 1= prezent
	Simptome membre superioare	0= absent, 1= prezent
Scor reflexe	Reflex rotulian picior drept	0= normal, 1= redus, 2=absent
	Reflex rotulian picior stâng	0= normal, 1= redus, 2=absent
	Reflex ahilean picior drept	0= normal, 1= redus, 2=absent
	Reflex ahilean picior stâng	0= normal, 1= redus, 2=absent
Scor teste senzoriale	Înțepătură cu acul	0= normal, 1= anormal
	Temperatură	0= normal, 1= anormal
	Atingere ușoară	0= normal, 1= anormal
	Sensibilitate vibratorie	0= normal, 1= anormal
	Semnul poziției	0= normal, 1= anormal

Clasificarea ND în baza Scorului Toronto: 0-5 puncte – ND absentă; 6-8 puncte – ND ușoară; 9-11 puncte – ND moderată și un scor ≥ 12 puncte – ND severă

Diagnosticul polineuropatiei diabetice periferice poate fi susținut și prin aplicarea chestionarului Michigan (Michigan Neuropathy Screening Instrument – MNSI), un instrument clinic standardizat, ușor de utilizat, validat atât în studii transversale, cât și în cohortele prospective.[27] MNSI este compus din două părți complementare: o secțiune de autoevaluare, care cuprinde întrebări legate de simptomele senzitive și disconfortul resimțit la nivelul membrelor inferioare, și o secțiune de

examinare fizică, ce include inspecția piciorului, evaluarea reflexelor ahiliene și testarea periferică. Punctajul final, obținut prin cumularea rezultatelor celor două componente, permite stratificarea riscului de neuropatie și este corelat cu anomaliile electroneurografice. Un scor ≥ 7 este considerat anormal.

Tabel 21.6.4. Chestionar Michigan[27]

Nr. Crt.	Întrebare	DA	NU
1.	Îți simți picioarele amorțite?		
2.	Ai vreodată durere sub formă de arsură la nivelul picioarelor?		
3.	Sunt picioarele tale sensibile la atingere?		
4.	Ai crampe musculare la nivelul picioarelor?		
5.	Ai vreodată senzația de înțepături la nivelul picioarelor?		
6.	Te dor picioarele sau pielea picioarelor când se ating de așternutul de pat?		
7.	Când faci duș sau baie, poți deosebi apa caldă de apa rece?		
8.	Ai avut vreodată o rană deschisă, o ulcerație la nivelul piciorului?		
9.	Ți-a spus vreodată medicul tău că ai neuropatie diabetică?		
10.	Simți slăbiciune la nivelul picioarelor în cea mai mare parte a zilei?		
11.	Simptomele de la nivelul picioarelor sunt mai intense noaptea?		
12.	Te dor picioarele când mergi?		
13.	Îți simți picioarele atunci când mergi?		
14.	Ai pielea de la nivelul picioarelor atât de uscată încât este crăpată?		
15.	Ai avut vreodată o amputație la nivelul picioarelor?		

MNSI se remarcă prin reproductibilitate bună, costuri reduse și aplicabilitate largă în practica clinică, inclusiv pentru screeningul de rutină în ambulatoriu.

21.6.5. Recomandări pentru screeningul neuropatiei la pacienții diagnosticați cu diabet

Evaluarea neuropatiei periferice trebuie efectuată la momentul diagnosticului la pacienții cu DZ 2 și după 5 ani la pacienții cu DZ1, apoi anual. Screeningul pentru polineuropatia distală implică anamneza și testarea sensibilităților periferice. Neuropatia autonomă se evaluează anual, mai ales la pacienții cu alte complicații microvasculare, prin anamneză și semne clinice specifice.[28]

21.6.6. Recomandări tratament

Optimizarea controlului glicemic este esențială pentru prevenirea sau întârzierea apariției neuropatiei diabetice în cazul persoanelor cu diabet zaharat de tip 1, iar în cazul diabetului de tip 2 contribuie la încetinirea progresiei. De asemenea se recomandă corectarea factorilor de risc precum optimizarea greutății, a tensiunii arteriale și a profilului lipidic.[28]

Consensul internațional al experților subliniază importanța unei strategii terapeutice care să vizeze cauzele de apariție ale polineuropatiei diabetice senzitive motorii, nu doar manifestările clinice. Astfel, se recomandă optimizarea controlului metabolic prin menținerea glicemiei în limite cât mai apropiate de normal, alături de intervenții susținute asupra stilului de viață și reducerea factorilor de risc cardiovasculari. Pe lângă aceste măsuri, se poate recurge la terapii farmacologice cu efecte directe asupra căilor patogenice implicate, precum stresul oxidativ și disfuncția endotelială. Compuși precum acidul alfa-lipoic și benfotiamina au fost propuși pentru capacitatea lor de a reduce stresul oxidativ și de a susține metabolismul neuronal, contribuind astfel la încetinirea progresiei neuropatiei. Această abordare integrată are ca obiectiv nu doar ameliorarea simptomelor, ci și modificarea evoluției naturale a bolii [29].

Tabel 21.6.5. Tratamentul medicamentos[30-34]

Clasa terapeutică	Exemple	Observații
Gabapentinoide	Pregabalin, gabapentin, mirogabalin	Eficiente, mai ales pregabalin; titrare lentă la vârstnici
Inhibitori de recaptare serotonină-noradrenalină	Duloxetină, venlafaxină	Doze mici la vârstnici
Antidepresive triciclice	Amitriptilină	Eficientă - efecte anticolinergice limitative la vârstnici
Blocanți ai canalelor de sodiu	Lamotrigină, carbamazepină	Dovezi evidențiate în studii de calitate medie
Capsaicină	Patch 8% (FDA), cremă 0.075%	Alternativă topică pentru cei care nu pot administra oral
Lidocaină 5%	Patch 5%	Utilă în durere localizată; max. 12 h/zi
Opioide	Oxicodonă, morfină, tramadol, tapentadol	Nerecomandate; risc de dependență și eficiență redusă

Hipotensiunea ortostatică se tratează cu cu midodrină sau droxidopa (aprobate FDA).

Tratamentul gastroparezei constă in administrarea de metoclopramid care este singurul aprobat FDA; alternativ, se pot folosi domperidonă sau eritromicină; stimularea electrică gastrică are indicații limitate.

În ceea ce privește disfuncția erectilă tratamentul simptomatic se realizează cu inhibitori PDE-5 și prostaglandine.

Neuropatia diabetică reprezintă cea mai frecventă complicație microvasculară a diabetului zaharat, având un impact major asupra calității vieții și prognosticului pacienților. Recunoașterea precoce, abordarea etiopatogenică și managementul integrat rămân esențiale în practica clinică.

Bibliografie:

1. IDF Diabetes Atlas 2025 | Global Diabetes Data & Insights [Internet]. [cited 2025 Jun 17]. Available from: https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025/
2. Sabanayagam C, Saisho Y, Lei X, Li M, Lu Y, Xing P, et al. Prevalence and Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetic Patients From 14 Countries: Estimates of the INTERPRET-DD Study Prevalence for Diabetic Peripheral Neuropathy. Frontiers in Public Health | www.frontiersin.org [Internet]. 2020 [cited 2024 May 7];8:534372. Available from: www.frontiersin.org
3. Eid SA, Rumora AE, Beirowski B, Bennett DL, Hur J, Savelieff MG, et al. New perspectives in diabetic neuropathy. Vol. 111, Neuron. Cell Press; 2023. p. 2623–41.
4. Sloan G, Selvarajah D, Tesfaye S. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy. Nat Rev Endocrinol [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 Jul 16];17(7):400–20. Available from: https://www.nature.com/articles/s41574-021-00496-z
5. Wang CS, Pai YW, Lin CH, Lee I Te, Chen HH, Chang MH. Diabetic peripheral neuropathy: age-stratified glycemic control. Front Endocrinol (Lausanne). 2024 Apr 17;15:1377923.
6. Pang L, Lian X, Liu H, Zhang Y, Li Q, Cai Y, et al. Understanding Diabetic Neuropathy: Focus on Oxidative Stress. Oxid Med Cell Longev [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Jul 16];2020(1):9524635. Available from: /doi/pdf/10.1155/2020/9524635
7. Coussement P, Bauwens D, Peters G, Maertens J, De Mey M. Mapping and refactoring pathway control through metabolic and protein engineering: The hexosamine biosynthesis pathway. Biotechnol Adv [Internet]. 2020 May 1 [cited 2025 Jul 16];40:107512. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0734975020300094?via%3Dihub

8. D'Agati V, Schmidt AM. RAGE and the pathogenesis of chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol [Internet]. 2010 Apr 27 [cited 2025 Jul 16];6(6):352–60. Available from: https://www.nature.com/articles/nrneph.2010.54
9. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: Sparking the development of diabetic vascular injury. Circulation [Internet]. 2006 Aug 8 [cited 2025 Jul 16];114(6):597–605. Available from: /doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621854?download=true
10. Zhu J, Hu Z, Luo Y, Liu Y, Luo W, Du X, et al. Diabetic peripheral neuropathy: pathogenetic mechanisms and treatment. Front Endocrinol (Lausanne). 2024 Jan 9;14:1265372.
11. Sajic M, Rumora AE, Kanhai AA, Dentoni G, Varatharajah S, Casey C, et al. High Dietary Fat Consumption Impairs Axonal Mitochondrial Function In Vivo. Journal of Neuroscience [Internet]. 2021 May 12 [cited 2025 Jul 16];41(19):4321–34. Available from: https://www.jneurosci.org/content/41/19/4321
12. Lin Q, Li K, Chen Y, Xie J, Wu C, Cui C, et al. Oxidative Stress in Diabetic Peripheral Neuropathy: Pathway and Mechanism-Based Treatment. Molecular Neurobiology 2023 60:8 [Internet]. 2023 Apr 28 [cited 2025 Jul 16];60(8):4574–94. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-023-03342-7
13. Urner S, Ho F, Jha JC, Ziegler D, Jandeleit-Dahm K. NADPH Oxidase Inhibition: Preclinical and Clinical Studies in Diabetic Complications. Antioxid Redox Signal [Internet]. 2020 Aug 20 [cited 2025 Jul 16];33(6):415–34. Available from: /doi/pdf/10.1089/ars.2020.8047?download=true
14. Kahal H, Halama A, Aburima A, Bhagwat AM, Butler AE, Grauman J, et al. Effect of induced hypoglycemia on inflammation and oxidative stress in type 2 diabetes and control subjects. Sci Rep [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 Jul 16];10(1):1–8. Available from: https://www.nature.com/articles/s41598-020-61531-z
15. Cai Q, Aimair G, Xu WX, Xiao PY, Liu LH, Liang YX, et al. The Physiological Significance of A-Waves in Early Diabetic Neuropathy: Assessment of Motor Nerve Fibers by Neurophysiological Techniques. Front Syst Neurosci [Internet]. 2021 Jan 28 [cited 2025 Jul 16];15:633915. Available from: www.frontiersin.org
16. Devigili G, Rinaldo S, Lombardi R, Cazzato D, Marchi M, Salvi E, et al. Diagnostic criteria for small fibre neuropathy in clinical practice and research. Brain [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 Jul 16];142(12):3728–36. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/brain/awz333
17. Worthington A, Kalteniece A, Ferdousi M, D'onofrio L, Dhage S, Azmi S, et al. Spinal Inhibitory Dysfunction in Patients With Painful or Painless Diabetic Neuropathy. Diabetes Care [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 Jul 16];44(8):1835–41. Available from: https://dx.doi.org/10.2337/dc20-2797
18. Spallone V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet. Diabetes Metab J [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2025 Jul 16];43(1):3. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6387879/
19. Fujita Y, Murakami T, Nakamura A. Recent Advances in Biomarkers and Regenerative Medicine for Diabetic Neuropathy. International Journal of Molecular Sciences 2021, Vol 22, Page 2301 [Internet]. 2021 Feb 25 [cited 2025 Jul 16];22(5):2301. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/22/5/2301/htm
20. Alagiakrishnan K, Halverson T. Holistic perspective of the role of gut microbes in diabetes mellitus and its management. http://www.wjgnet.com/ [Internet]. 2021 Sep 15 [cited 2025 Jul 16];12(9):1463–78. Available from: https://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v12/i9/1463.htm

21. Blair Y, Wessells H, Pop-Busui R, Ang L, Sarma A V. Urologic complications in diabetes. J Diabetes Complications [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2025 Jul 16];36(10):108288. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1056872722002008?via%3Dihub
22. Lefaucheur JP. The value of electrochemical skin conductance measurement by Sudoscan® for assessing autonomic dysfunction in peripheral neuropathies beyond diabetes. Neurophysiologie Clinique [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2025 Jul 16];53(2):102859. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0987705323000163?via%3Dihub
23. Ferrari GL, Marques JLB, Gandhi RA, Heller SR, Schneider FK, Tesfaye S, et al. Using dynamic pupillometry as a simple screening tool to detect autonomic neuropathy in patients with diabetes: A pilot study. Biomed Eng Online [Internet]. 2010 Jun 17 [cited 2025 Jul 16];9(1):1–16. Available from: https://link.springer.com/articles/10.1186/1475-925X-9-26
24. Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, Boyko EJ, Vollset SE, Smith AE, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. The Lancet [Internet]. 2023 Jul 15 [cited 2025 Jul 16];402(10397):203–34. Available from: https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673623013016
25. Dillon BR, Ang L, Pop-Busui R. Spectrum of Diabetic Neuropathy: New Insights in Diagnosis and Treatment. Annu Rev Med [Internet]. 2024 Jan 29 [cited 2025 Jul 16];75(Volume 75, 2024):293–306. Available from: https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-med-043021-033114
26. Bril V, Perkins BA. Validation of the Toronto clinical scoring system for diabetic polyneuropathy. Diabetes Care [Internet]. 2002 Nov [cited 2025 Jul 16];25(11):2048–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12401755/
27. Moghtaderi A, Bakhshipour A, Rashidi H. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. Clin Neurol Neurosurg. 2006 Jul 1;108(5):477–81.
28. Committee ADAPP, ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Balapattabi K, Beverly EA, et al. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care [Internet]. 2025 Jan 1 [cited 2025 Jul 16];48(Supplement_1):S252–65. Available from: https://dx.doi.org/10.2337/dc25-S012
29. Ziegler D, Tesfaye S, Spallone V, Gurieva I, Al Kaabi J, Mankovsky B, et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2025 Jul 21];186. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34547367/
30. Tesfaye S, Sloan G, Petrie J, White D, Bradburn M, Julious S, et al. Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, double-blind, randomised crossover trial. The Lancet [Internet]. 2022 Aug 27 [cited 2025 Jul 16];400(10353):680–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36007534/
31. Pop-Busui R, Ang L, Boulton A, Feldman E, Marcus R, Mizokami-Stout K, et al. Diagnosis and Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. ADA Clinical Compendia [Internet]. 2022 Jan [cited 2025 Jul 16];2022(1):1–32. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35544662/
32. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain-United States, 2016. JAMA - Journal of the American Medical Association [Internet]. 2016 Apr 19 [cited 2025 Jul 16];315(15):1624–45. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26977696/
33. Dworkin RH, Jensen MP, Gammaitoni AR, Olaleye DO, Galer BS. Symptom Profiles Differ in Patients With Neuropathic Versus Non-neuropathic Pain. Journal of Pain [Internet]. 2007 [cited 2025 Jul 16];8(2):118–26. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16949878/

34. Price R, Smith D, Franklin G, Gronseth G, Pignone M, David WS, et al. Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary: Report of the AAN Guideline Subcommittee. Neurology [Internet]. 2022 Jan 4 [cited 2025 Jul 16];98(1):31–43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34965987/

Capitolul 21.7. Piciorul diabetic

Georgeta Victoria Inceu

21.7.1. Definiție

Piciorul diabetic include, conform Grupului Internațional de Lucru pentru Piciorul Diabetic (IWGDF), una sau mai multe condiții patologice care pot afecta picioarele persoanei cu diabet zaharat: neuropatie diabetică, boală arterială periferică (BAP), infecție, ulcerații, neuro-osteoartropatie Charcot, necroză, amputație.[1] Piciorul diabetic nu reprezintă un diagnostic propriu-zis, ci mai degrabă un concept menit să atragă atenția asupra necesității de a avea o abordare multidisciplinară și o strategie de management unitară și precoce pentru a preveni una dintre cele mai invalidante consecințe ale diabetului zaharat, amputația de membre inferioare.

21.7.2. Epidemiologie și importanța piciorului diabetic

Prevalența ulcerațiilor piciorului diabetic este estimată la 6,3% la nivel global, cu cea mai mare prevalență în America de Nord (13,0%) și cea mai mică în Oceania (3%), Europa având o prevalență de 5,1%.[2] Pe parcursul vieții, până la 34% dintre persoanele cu diabet zaharat de tip 1 sau 2 vor suferi o ulcerație[3] și aproximativ 20% dintre persoanele cu ulcerații ale piciorului diabetic vor suferi o amputație de membru inferior. Din păcate, chiar și după vindecarea unei ulcerații, recurența acesteia este frecventă. Se estimează că aproximativ 40% dintre pacienți au o recurență a ulcerației în decurs de 1 an după vindecarea acesteia și 65% dintre pacienți în următorii 5 ani.[4-5] În acest context, se sugerează utilizarea termenului de remisie a ulcerației în locul celui de vindecare. Complicațiile afecțiunilor piciorului la persoanele cu diabet se asociază cu o speranță de viață mult redusă și o calitate slabă a vieții și impun costuri uriașe asupra sistemelor de sănătate. Rata mortalității pe 5 ani asociată amputației de membre inferioare la persoanele cu diabet zaharat variază de la 50% la 59%, fiind mai mare decât rata mortalității cumulate pe 5 ani, de 31,0%, pentru anumite forme de cancer.[6]

21.7.3. Etiopatogeneză

21.7.3.1. Factori de risc

Ulcerele piciorului diabetic sunt rezultatul unei interacțiuni complexe de factori metabolici, vasculari, imunologici și mecanici care duc, în cele din urmă, la leziuni cronice la nivelul membrelor inferioare. Printre factorii de risc incriminați ca având un rol important în apariția ulcerațiilor picioarelor la persoanele cu diabet se numără: controlul glicemic precar, neuropatia diabetică, boala arterială periferică, deformările picioarelor, antecedente de ulcerații și/sau amputații ale piciorului, alte complicații/comorbidități ale diabetului (nefropatie/boală cronică de rinichi, dializă, status posttransplant renal), vârstnicii, fumatul, tulburările de vedere, status socio-economic precar, depresia[7] (Figura 21.7.1.).

Figura 21.7.1. Principalii factori de risc pentru ulcerațiile piciorului diabetic
(Creat în BioRender https://BioRender.com)

Un element central în fiziopatologia ulcerațiilor piciorului diabetic atât ca factori implicați în apariția ulcerațiilor, cât și a întârzierii vindecării acestora, îl reprezintă disfuncția metabolică. Excesul de glucoză induce activarea unor căi metabolice patologice cum sunt calea poliol, calea produșilor finali de glicare avansată și calea hexozaminei care, de altfel, joacă un rol major în etiopatogeneza neuropatiei diabetice. Calea poliol conduce la acumulare de sorbitol generând stres osmotic și stres oxidativ. Produșii finali de glicare avansată induc rigidizarea țesuturilor și, prin legarea de receptorii specifici, declanșează inflamație și stres oxidativ. Implicarea căii hexozaminei afectează și mai mult vindecarea rănilor prin modificarea funcției proteinelor glicozilate care au un rol fundamental în repararea țesuturilor.[8] Stresul oxidativ menționat anterior și inflamația cronică exacerbează deteriorarea țesuturilor. Speciile reactive de oxigen generate de hiperglicemie alterează lipidele și ADN-ul, afectând repararea celulară. În plus, hiperglicemia activează NF-κB, un factor de transcripție care promovează inflamația cronică prin creșterea producției de citokine (de exemplu, TNF-α, IL-6). Disfuncția endotelială alături de perturbarea angiogenezei au un rol major, deoarece hiperglicemia reduce disponibilitatea oxidului nitric, afectează vasodilatația și duce la îngroșarea membranelor bazale capilare. Rezultă, în consecință, reducerea aportului de oxigen și nutrienți la nivelul plăgilor și, astfel, întârzierea vindecării. Diabetul zaharat promovează, de asemenea, o stare pro-trombotică prin creșterea agregării plachetare și scăderea fibrinolizei, rezultând microtromboză și perfuzie deficitară a țesuturilor afectate. În cele din urmă, disfuncția imunitară compromite grav capacitatea organismului de a combate infecțiile.[9]

21.7.3.2. Calea spre ulcerare

Neuropatia diabetică periferică reprezintă un factor de risc major în apariția ulcerațiilor. Interesarea fibrelor nervoase senzitive duce la pierderea sensibilității protective, piciorul devine foarte vulnerabil la cel mai mic traumatism, rezultând astfel leziuni minore care trec frecvent neobservate. Neuropatia motorie provoacă deformări ale picioarelor și puncte de presiune ridicată, crescând riscul de ulcerație. Neuropatia diabetică autonomă se manifestă prin tegumente uscate, predispuse la fisuri,

localizate în special în zona calcaneană. Alte caracteristici ale disfuncției fibrelor nervoase vegetative sunt reducerea secreției sudorale și a factorilor naturali de hidratare ai pielii, precum și deschiderea șunturilor arteriovenoase, ceea ce face ca piciorul să fie cald.[10]

În acest context de pierdere a sensibilității protective, în prezența deformărilor piciorului și a mobilității articulare limitate, se produce alterarea biomecanicii normale a piciorului, cu apariția punctelor anormale de presiune. Răspunsul de apărare al piciorului va fi, în această situație, formarea de calus (îngroșarea pielii). Calusul determină o presiune suplimentară asupra piciorului, adesea cu apariția hemoragiei subcutanate și, în cele din urmă, cu ulcerații ale tegumentelor.

Este important de reținut faptul că ulcerațiile se produc, în marea majoritatea a cazurilor, ca și rezultat al interacțiunii dintre prezența patologiilor specifice ale piciorului și un factor de mediu, prezența unui singur factor de risc fiind insuficientă pentru apariția unei ulcerații. Cel mai frecvent factor cauzal este neuropatia diabetică cu deformări ale picioarelor urmată de o traumă minoră (de exemplu o încălțăminte necorespunzătoare) (Figura 21.5.2.). Indiferent de cauza principală a ulcerației, continuarea mersului pe piciorul insensibil afectează vindecarea ulcerului.[1]

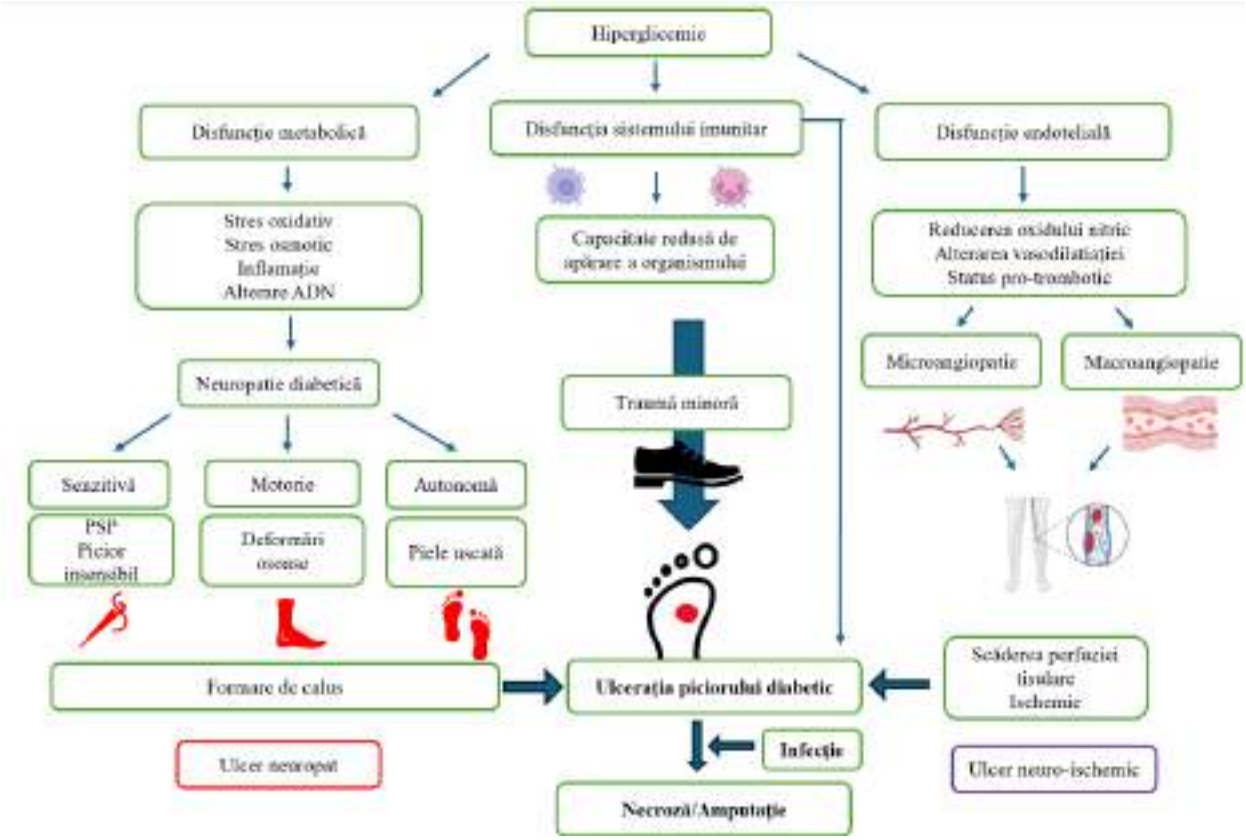


Figura 21.7.2. Calea spre ulcerare-reprezentare schematică (Creat în BioRender https://BioRender.com)

PSP-pierderea sensibilității protective

BAP reprezintă un factor major care contribuie la patogeneza ulcerațiilor piciorului și ulterior a amputațiilor, starea arterială fiind considerată cel mai important factor de prognostic în vindecarea ulcerațiilor. Microangiopatia piciorului, observată la persoanele cu diabet zaharat, împiedică irigarea optimă cu sânge la acest nivel, ceea ce întârzie vindecarea și duce, în cele din urmă, la necroză. Cu toate acestea, un procent mic de ulcerații ale picioarelor la persoanele cu diabet zaharat sunt pur ischemice, majoritatea ulcerațiilor, fiind fie pur neuropate, fie neuro-ischemice, adică o combinația de neuropatie și ischemie[1,11] (Figura 21.7.3.).

Figura 21.7.3. Caracteristicile clinice ale ulcerului neuropat și neuro-ischemic
(Creat în BioRender https://BioRender.com)

21.7.4. Prevenția ulcerațiilor piciorului și evaluarea piciorului la risc la persoanele cu diabet zaharat

Ghidul Internațional de Lucru pentru Piciorul Diabetic propune cinci componente importante pentru prevenirea ulcerațiilor piciorului:[1]

- Depistarea piciorului la risc;
- Inspecția și examinarea regulată a piciorului cu risc;
- Educarea persoanei cu diabet, a familiei acesteia și a profesioniștilor din domeniul sănătății;
- Purtarea unei încălțăminte adecvate, în mod regulat;
- Gestionarea factorilor de risc pentru ulcerații.

21.7.4.1. Identificarea piciorului la risc

Pentru a evalua riscul de ulcerație la o persoană cu diabet zaharat, este necesar un screening anual efectuat de către un profesionist din domeniul sănătății (medic de familie, medic diabetolog, podiatru) care sa includă următoarele aspecte:[1]

- Evaluarea prezenței ulcerației la nivelul picioarelor;
- Evaluarea pierderii sensibilității protective testând percepția presiunii (cu ajutorul monofilamentului Semmes-Weinstein de 10 g) și percepția vibrației cu ajutorul diapazonului calibrat la 128 Hz;
- Evaluarea statusului vascular (prezența claudicației intermitente și palparea pulsurilor periferice), la care, în mod ideal, se adaugă determinarea indicelui gleznă-braț, a indicelui haluce-braț și determinarea aspectului undei Doppler la arterele piciorului.

Screeningul pentru pierderea sensibilității protective și pentru boala arterială periferică este obligatoriu înaintea efectuării oricărei proceduri chirurgicale, pentru a se putea evalua corect prognosticul și potențialele riscurile asociate intervenției.

21.7.4.2. Inspecția și examinarea regulată a piciorului cu risc

În cazul identificării unei persoane ca fiind la risc pentru piciorul diabetic, se recomandă parcurgerea următoarelor etape:[1]

- Istoric personal detaliat care să atingă următoarele aspecte: antecedente de ulcerații ale picioarelor sau amputații, prezența simptomatologiei la nivelul picioarelor (durere, amorțeală), diagnostic de boală cronică renală, nivelul de educație privind îngrijirea picioarelor, statutul socio-economic;
- Evaluare dermatologică: aspectul tegumentelor (modificări de textură, culoare, tegumente uscate), inspectarea spațiilor interdigitale (infecții micotice), calus (depigmentare, hemoragii în calus, fisuri, în special la nivel calcanean);
- Evaluare musculo-scheletală: deformări (degete în ciocan, degete în gheară, monturi, haluce valg, picior hiperexcavat/plat, deformări Charcot, deformări postchirurgicale), disfuncționalități biomecanice, evaluarea mersului, amputații anterioare;
- Evaluare vasculară: palparea pulsurilor periferice ale piciorului (artera pedioasă și tibială posterioară), semne caracteristice de BAP (modificări de culoare- cianoză, eritem, paloare; modificări tegumentare- atrofie tegumentară, pilozitate redusă/absentă, onicodistrofie; modificări de temperatură), determinarea indicelui gleznă-braț, a indicelui haluce-braț și determinarea aspectului undei Doppler la arterele piciorului;
- Evaluarea încălțămintei și a cunoștințelor despre îngrijirea picioarelor;
- Identificarea potențialelor tulburări cognitive care pot duce la îngrijirea necorespunzătoare a picioarelor;
- Identificarea unor disfuncționalități fizice care pot reprezenta bariere în procesul de îngrijire a picioarelor (prezența obezității, acuitatea vizuală alterată)

În urma evaluării comprehensive a piciorului este posibilă stadializarea riscului pentru ulcerații ale picioarelor la pacienții cu diabet zaharat, conform sistemului de stratificare a riscului propus de IWGDF, încadrarea într-o categorie de risc sau alta având rolul și de a ghida și personaliza intervalele de urmărire ale fiecărui pacient în parte.[1]

Clasa de risc	Riscul	Criterii	Frecvența controalelor
0	Foarte scăzut	Fără PSP, fără BAP	Anual
1	Scăzut	PSP sau BAP	La 6-12 luni
2	Moderat	PSP + BAP, sau PSP + deformare a piciorului sau BAP + deformare a piciorului	La 3-6 luni
3	Mare	PSP sau BAP și unul sau mai multe dintre următoarele elemente: - ulcerații în antecedente - amputație de membre inferioare (minoră sau majoră) - boală renală în stadiu terminal	La 1-3 luni
Patologie activă	Foarte mare	Ulcer activ Picior Charcot Infecții±BAP	Prezentare imediată

Figura 21.7.4. Sistemul de stratificare a riscului IWGDF 2023[1]
BAP-boală arterială periferică; PSP- pierderea sensibilității protective

21.7.4.3. Educația privind îngrijirea picioarelor

Joacă un rol crucial în prevenirea ulcerațiilor, personalul medical având responsabilitatea de a evalua și educa corespunzător persoanele cu diabet și familiile acestora, încurajându-le și oferindu-le

susținerea necesară pentru a se implica în procesul de autoîngrijire a picioarelor.[12] Monitorizarea temperaturii tegumentelor, urmată de aplicarea unor măsuri preventive dacă pragul de temperatură este depășit, s-a dovedit a fi eficientă în prevenirea ulcerațiilor.[13]

21.7.4.4. Alegerea corectă a încălțămintei

Este vitală pentru reducerea riscului de ulcerații ale piciorului și recurenței acestora, deoarece mersul desculț sau o încălțăminte neadecvată reprezintă principalele cauze de producere ale leziunilor piciorului.

21.7.4.5. Controlul și abordarea factorilor de risc pentru ulcerații

Se referă la oferirea unui tratament adecvat pentru leziunile preulcerative cum ar fi zonele de hiperkeratoză de la nivelul picioarelor, unghiile încarnate, onicomicoza sau alte infecții fungice ale piciorului, eventualele flictene.[1]

21.7.5. Managementul ulcerelor piciorului diabetic

21.7.5.1. Clasificarea ulcerelor

Clasificarea corespunzătoare a leziunilor piciorului se bazează pe o evaluare detaliată și ar trebui să faciliteze un tratament adecvat și să fie predictivă pentru evoluția ulterioară a leziunii.

Clasificarea SINBAD (Site, Ischemia, Neuropathy, Bacterial Infection, Area, Depth) este cel mai frecvent utilizat sistem de clasificare internațional fiind recomandat și susținut de IWGDF ca primă opțiune pentru clasificarea ulcerelor la persoanele cu diabet zaharat, facilitând comunicarea caracteristicilor ulcerației între profesioniștii din domeniul sănătății[14] (Figura 21.7.5.).

Componenta	Descriere	Scor
Localizare (**S**ite)	Antepicior	0
	Picior mijlociu și posterior	1
Ischemie (**I**schemia)	Cel puțin un puls palpabil la nivel pedal	0
	Flux pedal redus	1
Neuropatie (**N**europathy)	Sensibilitate protectivă prezentă	0
	Sensibilitate protectivă absentă	1
Infecție bacteriană (**B**acterial Infection)	Absentă	0
	Prezentă	1
Suprafața ulcerației (**A**rea)	<1cm²	0
	≥1 cm²	1
Profunzime (**D**epth)	Ulcerație limitată la piele și țesut subcutanat	0
	Ulcerație care interesează mușchi, tendon sau ajunge mai în profunzime	1
Punctaj total		0-6

Figura 21.7.5. Sistemul SINBAD de clasificare a ulcerațiilor piciorului diabetic[15]

În practica zilnică, pentru o comunicare standardizată și adecvată, se recomandă descrierea fiecărei componente din această clasificare și nu doar menționarea scorului.

Se recomandă, în situațiile când este posibil, identificarea cauzei care a condus la ulcerație, această fiind deosebit de importantă pentru prevenirea recurenței. Printre cele mai frecvente cauze/evenimente precipitante se numără: deformările osoase, încălțămintea neadecvată, mersul desculț. Și un alt element care poate influența atât atitudinea terapeutică, dar mai ales vindecarea ulcerației, se referă la profilul individual de risc al pacientului (boala renală în stadiu terminal, dezechilibru metabolic, depresie, edem, malnutriție, etc.).

Clasificarea WIFi (Wound, Ischemia, Foot infection), sistem propus de Societatea de Chirurgie Vasculară în 2014, este o metodă validată și frecvent utilizată pentru estimarea riscului de amputație la persoanele cu diabet zaharat și cu ulcerație de picior, evaluând și probabilitatea de vindecare la aceste persoane[16] (Figura 21.7.6.). Aceeași clasificare se recomandă a fi aplicată la persoanele cu diabet zaharat, ulcerație a piciorului și boală arterială periferică, scorurile WIFi minim și maxim fiind asociate cu rate de amputație la 1 an de 0%, respectiv 38%.[17]

Leziune (Wound)

Clasa	Ulcerația piciorului	Gangrenă
0	Fără	Fără
1	Superficială, fără os expus	Fără
2	Profundă cu expunere de os, articulație sau tendon, gangrenă; în general, nu implică călcâiul; ulcerație superficială la călcâi, fără afectarea calcaneului	Modificări limitate la degete
3	Extensivă, profundă, implică antepiciorul și/sau mediopiciorul; pe toată grosimea călcâiului ± afectarea calcaneului	Extensivă, implică antepiciorul și/sau mediopiciorul; necroză pe toată grosimea călcâiului ± afectarea calcaneului

Ischemie (I)

Clasa	IGB Presiunea sistolică a gleznei (mmHg)	TP, TcPO2 (mmHg)
0	≥ 0,80 >100	≥ 60
1	0,6-0,79 70-100	40-59
2	0,4-0,59 50-69	30-39
3	≤ 0,39 <50	< 30

Infecție (Foot Infection-FI)

Clasa	Clinic
0	Fără semne sau simptome de infecție
1	Infecție locală, limitată la tegument (cel puțin 2 elemente din cele de mai jos): • Edem sau induratie locală • Eritem între 0,5-2 cm în jurul ulcerației • Sensibilitate sau durere locală • Căldură locală • Secreție purulentă
2	Infecție locală (conform descrierii de mai sus) • Eritem > 2 cm sau • Afectează structuri mai profunde decât pielea și țesuturile subcutanate (de exemplu abces, osteomielită, artrită septică, fasceită) • Nu există semne de răspuns inflamator sistemic (așa cum este descris mai jos)
3	Infecție locală (conform descrierii de mai sus), cu răspuns sistemic inflamator (cel puțin 2 elemente din cele de mai jos): • Temperatura > 38°C sau < 36°C • Ritmul cardiac > 90 bătăi/minut • Frecvența respiratorie > 20 respirații/min sau PaCO2 < 32 mm Hg • Număr de leucocite > 12.000 sau < 4000/mm3 sau 10% forme imature

Figura 21.7.6. Sistemul WIFi de clasificare a ulcerațiilor piciorului diabetic[15]
IGB: Indicele gleznă-braţ; PaCO2: Presiunea parţială a dioxidului de carbon; TcPO2: Presiunea parţială transcutanată a oxigenului; TP: Presiune la nivelul degetelor

Altă clasificare frecvent utilizată și validată este University of Texas Wound Classification System (UTWCS), care ia în considerare profunzimea leziunii, prezența infecției și/sau a ischemiei, oferind indicii referitoare la severitatea leziunii și la opțiunile terapeutice.[18] Ghidurile actuale recomandă însă sistemele de clasificare descrise mai sus- SINDBAD și WIFi.[1]

21.7.5.2. Tratamentul ulcerelor piciorului diabetic

Abordarea ulcerațiilor piciorului diabetic trebuie să includă următoarele cinci principii de bază:

- Tratamentul infecției;
- Restabilirea perfuziei tisulare;
- Descărcarea de presiune;
- Îngrijirea locală a ulcerației;
- Controlul factorilor individuali de risc.

1. Tratamentul infecției

Prezența infecției piciorului la o persoană cu diabet zaharat constituie un motiv care justifică spitalizarea și se asociază cu risc semnificativ pentru amputație, astfel încât trebuie tratată ca fiind o

urgență. Diagnosticul infecției piciorului diabetic se bazează în principal pe evaluarea clinică și este sugerat de prezența a cel puțin 2 semne de inflamație cum ar fi roșeață, căldură, indurație, durere/sensibilitate, secreție purulentă.[19]

Infecțiile piciorului diabetic pot fi descrise în termeni de severitate, extindere, localizare, etiologie și aspect clinic. Una dintre cele mai folosite clasificări este cea propusă de Infectious Diseases Society of America (IDSA) și IWGDF.[20] Conform acestei clasificări, infecțiile piciorului diabetic sunt considerate a fi: ușoare (infecția nu depășește tegumentul sau țesutul celular subcutanat, cu celulită ≤2 cm), moderate (celulită >2 cm, ulcerul depășește tegumentul, cu sau fără abces în țesuturile profunde) sau severe (prezența semnelor specifice sindromului de răspuns inflamator sistemic, cu sau fără osteomielită).

Nu se recomandă culturile superficiale din plagă sau recoltarea pe tampon datorită posibilei contaminări cu bacterii colonizante, putând produce rezultate derutante. Agenții patogeni de tipul coci gram-pozitivi sunt răspunzători de marea majoritate a infecțiilor acute la pacienții netratați anterior cu antibiotice. Infecțiile profunde însă, tratate anterior cu antibiotice, sunt de cele mai multe ori polimicrobiene, fiind implicate și organisme gram-negative și anaerobe.[20]

Ghidul IWGDF 2023 recomandă ca, în cazul ulcerelor superficiale cu infecție ușoară, să se intervină local prin metode de curățare și debridare a plăgii, concomitent cu antibioterapie orală, empirică, care să vizeze Staphylococcus aureus și streptococii β-hemolitici.[20] În cazul infecțiilor extinse sau profunde care pot pune în pericol un membru, sau chiar viața pacientului, se recomandă, cu prioritate, evaluarea necesității unei intervenții chirurgicale pentru îndepărtarea țesutului necrotic sau a osului infectat și pentru o eventuală drenare a unui abces. Boala arterială periferică trebuie evaluată și, dacă este prezentă, trebuie luat în considerare un tratament prompt, inclusiv revascularizarea, după ce infecția a fost controlată. Trebuie inițiată o terapie antibiotică parenterală empirică, cu spectru larg, care să vizeze agenții patogeni gram-pozitivi și gram-negativi comuni, inclusiv anaerobii. Regimul antibiotic trebuie reajustat pe baza răspunsului clinic, a sensibilității și a rezultatelor din cultura plăgii. În cazul infecțiilor de țesuturi moi, un tratament cu antibiotice timp de 1 - 2 săptămâni este de obicei suficient. Asocierea BAP severe sau un proces mai lent de vindecare, poate duce la prelungirea tratamenului.[20]

Prezența osteomielitei se asociază cu un risc ridicat de amputații minore și majore, astfel încât, un diagnostic precoce și precis este esențial. Osteomielita afectează, cel mai frecvent, antepiciorul, peste 90% dintre infecții având această localizare, testul de contact osos (*probe-to-bone*) având o mare valoare predictivă, un test pozitiv la un pacient cu risc ridicat face diagnosticul de osteomielită foarte probabil.[10] Biopsia osoasă rămâne standardul de aur pentru diagnosticarea osteomielitei, deoarece oferă atât confirmare histologică, cât și microbiologică. În cazul unei suspiciuni de osteomielită, abordarea diagnostică inițială ar trebui să includă o combinație de explorări: testul de contact osos, markeri inflamatori reacționați, precum proteina C reactivă, procalcitonina, viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH) și radiografia simplă. Dacă în urma acestor evaluări diagnosticul rămâne incert, se poate recurge la explorări mai avansate, cum ar fi rezonanța magnetică nucleară (RMN), tomografie computerizată cu emisie pozitronică sau scintigrafia leucocitară (cu sau fără tomografie computerizată).[10] Odată confirmat diagnosticul de osteomielită, alegerea terapiei antibiotice va fi dictată de agentul (sau agenții) patogen suspectat sau confirmat, de sensibilitatea acestuia la antibiotice, severitatea infecției, dovezile disponibile privind eficacitatea antibioticului în infecțiile piciorului diabetic, riscul de efecte adverse, posibilele interacțiuni medicamentoase și disponibilitatea locală a medicamentului.

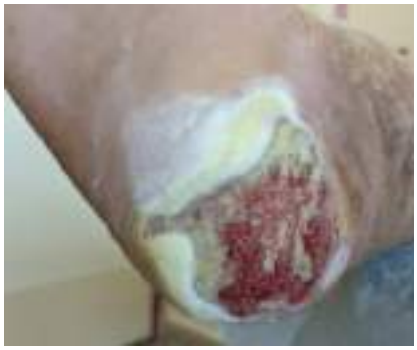


Figura 21.7.7. Osteomielită la nivelul calcaneului, cu expunere de os (imagine din arhiva Centrului de Diabet Cluj-Napoca)

2. Restabilirea perfuziei tisulare

Prezența ischemiei la nivelul membrelor inferioare reprezintă un factor de prognostic negativ pentru vindecarea ulcerațiilor piciorului diabetic. În situația unei ischemii severe (presiune la nivelul gleznei <50 mmHg, indice gleznă-braț <0,4, presiune la nivelul degetelor de la picior <30 mmHg sau $TcpO_2$ <25 mmHg) se recomandată efectuarea de urgență a explorărilor de imagistică vasculară și, ulterior, revascularizare. Procedurile de revascularizare trebuie luate în considerare în situația ulcerelor care nu se ameliorează după 4-6 săptămâni de îngrijire optimă, indiferent de rezultatele altor teste. Opțiunea revascularizării trebuie avută în vedere înainte de efectuarea oricărei amputații majore, scopul fiind de a se încerca restabilirea fluxul sanguin direct către cel puțin o arteră a piciorului, în mod ideal cea care vascularizează zona plăgii. Beneficiile utilizării agenților farmacologici pentru ameliorarea perfuziei tisulare nu au dovezi suficient de solide. Controlul factorilor de risc cardiovascular printr-o abordare multifactorială, care să includă optimizarea stilului de viață, terapia antiplachetară, utilizarea medicației hipocolesterolemiante precum și a agenților cu beneficii cardiovasculare și renale (inhibitorii SGLT2 sau agoniștii receptorilor de GLP-1), reprezintă o componentă cheie, la persoanele cu diabet zaharat și BAP.[21]

3. Descărcarea de presiune

Reprezintă o etapă esențială în gestionarea ulcerelor piciorului cauzate de stres mecanic. Pentru ulcerele plantare neuropate, prima opțiune ca și metodă de descărcare de presiune este un dispozitiv permanent de diminuare a presiunii care trebuie să ajungă la înălțimea genunchiului (TCC-total contact cast) sau un dispozitiv de mers (walker) detașabil, dar care este fixat de către medic/podiatru utilizând bandă adezivă astfel încât să nu poată fi dat jos de către pacient (instant TCC).[22] În caz de intoleranță la primele tipuri de dispozitive, se pot utiliza dispozitive (walkere) detașabile până la genunchi sau gleznă, educarea pacientului cu privire la purtarea dispozitivului detașabil pe tot parcursul zilei (poate fi scos doar pe timpul nopții sau când nu se deplasează în timpul zilei perioade mai lungi) având un rol esențial în succesul terapeutic. În cazul ulcerațiilor degetelor 2-5 de la picior, consecința deformărilor flexibile, se poate recomanda tenotomia flexorului digital, procedură contraindicată în caz de ischemie severă sau infecție. Cu toate acestea, descărcarea de presiune rămâne importantă chiar și în prezența infecției sau ischemiei, dar trebuie aplicată cu precauție. Pentru ulcerele non-plantare, metodele de descărcare trebuie adaptate la localizarea ulcerului și pot include modificări ale încălțămintei, orteze, separatoare pentru degete sau tenotomie. Dacă măsurile conservatoare eșuează, pot fi necesare intervenții chirurgicale (alungirea tendonului lui Ahile sau anumite proceduri la nivelul metatarsienelor) care întotdeauna, însă, trebuie combinate cu descărcarea continuă.[22]

4. Îngrijirea locală a ulcerației

Principiile de îngrijire a plăgilor la nivelul membrelor inferioare la persoane cu diabet zaharat se referă la debridare, pregătirea patului plăgilor și, în anumite situații, utilizarea noilor tehnologii. Debridarea reprezintă o tehnică cheie pentru promovarea vindecării rănilor prin îndepărtarea țesutului neviabil, a excesului de calus, a corpurilor străine și a resturilor bacteriene din patul și marginile plăgii, frecvența debridării fiind individualizată și stabilită de către medic.[23]

Pansamentele joacă un rol important în protejarea ulcerelor piciorului diabetic de traume și infecții, menținând în același timp niveluri optime de umiditate pentru vindecare. Alegerea pansamentului potrivit depinde de stadiul ulcerului și de caracteristicile specifice ale plăgii. Ca și recomandare generală, hidrogelurile sunt preferate pentru rănile care produc un drenaj exudativ redus, în timp ce alginații sau hidrofibrele sunt recomandate pentru rănile cu drenaj intens.[23] Alte tipuri de metode care pot fi utilizate sunt terapia cu presiune negativă pentru plăgile postoperatorii, terapia cu oxigen hiperbaric,[24] produsele derivate din placentă, factori de creștere. Este important de menționat faptul că utilizarea acestor tratamente adiționale este indicată în cazul ulcerelor neinfectate care nu se vindecă după acordarea de îngrijiri optime, timp de 4-6 săptămâni.[25]

5. Controlul factorilor individuali de risc

Abordarea multifactorială, centrată pe pacient, care să includă managementul riscului cardiovascular, optimizarea controlul glicemic, gestionarea depresiei sau a altor afecțiuni psiho-sociale, tratamentul malnutriției sau edemului, poate ameliora semnificativ calitatea vieții persoanelor cu diabet zaharat și patologii ale piciorului.[1]

21.7.6. Neuro-osteoartropatia Charcot

Conform IWGDF, neuro-osteoartropatia Charcot este definită ca ”un proces inflamator steril la persoanele cu neuropatie care are ca rezultat leziuni ale oaselor, articulațiilor și țesuturilor moi”.[26] Este considerată una dintre cele mai grave consecințe ale diabetului zaharat, fiind asociată cu un grad ridicat de dizabilitate, scăderea calității vieții precum și cu un risc mare de amputații și mortalitate.[27] Una dintre provocările importante în abordarea acestei patologii se referă la subdiagnosticarea și nerecunoașterea acesteia. Suspiciunea de neuro-osteoartropatie Charcot trebuie avută în vedere la orice pacient cu diabet zaharat care se prezintă cu un picior cald, roșu și umflat, deformat, cu prăbușirea boltei plantare (în faze avansate) în special dacă are antecedente de traume sau suprasolicitare, chiar și în absența unei plăgi deschise.[28] În figura 21.7.8. este prezentat aspectul clinic al piciorului Charcot avansat, complicat cu ulcerație. Diagnosticul se confirmă prin efectuarea de radiografii, care pot indica subluxații, fracturi sau deformări ale piciorului (aspectul tipic de picior ”rocket-bottom”), coroborate cu analize de laborator.[26] În cazul unui diagnostic incert se poate recurge la rezonanță magnetică nucleară. Imobilizarea piciorului afectat și descărcarea de presiune reprezintă elementele cheie ale managementului piciorului Charcot. Se poate utiliza un TCC care ajunge la înălțimea genunchiului, sau un dispozitiv de mers tip instant TCC, tot la nivelul genunchiului, timp de cel puțin 3 luni, cu reevaluare la fiecare 4-6 săptămâni. Ulterior, pacientul trebuie să beneficieze de încălțăminte terapeutică sau orteze personalizate pentru a preveni recidiva,[28] fiind nevoie de monitorizare și reevaluări periodice.

Figura 21.7.8. Picior (osteo-artropatie) Charcot avansat, complicat cu ulcerație (imagine din arhiva Centrului de Diabet Cluj-Napoca)

Complicațiile piciorului diabetic reprezintă o povară uriașă asupra persoanelor afectate, a celor implicați în îngrijirea acestora și asupra sistemelor de sănătate, astfel încât abordarea pacientului cu picior diabetic trebuie să fie realizată de către o echipă multidisciplinară (care să includă și un podiatru), scopul principal fiind acela de a reduce numărul de amputații.

Bibliografie:

1. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Fitridge R, Game F, Monteiro-Soares M, Senneville E. IWGDF Editorial Board. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update). Diabetes Metab Res Rev. 2024 Mar;40(3):e3657. doi: 10.1002/dmrr.3657
2. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis†. Ann Med. 2017 Mar 17;49(2):106–16. doi/pdf/10.1080/07853890.2016.1231932
3. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. N Engl J Med. 2017 Jun 15;376(24):2367–75. doi/pdf/10.1056/NEJMra1615439
4. Armstrong DG, Tan TW, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers: A Review. JAMA. 2023 Jul 3;330(1):62-75. doi: 10.1001/jama.2023.10578
5. Lin C, Tian J, Zhang Z, Zheng C, Liu J. Risk factors associated with the recurrence of diabetic foot ulcers: A meta-analysis. PLoS One. 2025 Feb 14;20(2):e0318216. doi: 10.1371/journal.pone.0318216
6. Armstrong DG, Swerdlow MA, Armstrong AA, Conte MS, Padula W V., Bus SA. Five year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complications are comparable to cancer. J Foot Ankle Res. 2020 Mar 24;13(1):16. doi: 10.1186/s13047-020-00383-2.
7. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care 2025;48(Supplement_1):S252–S265. doi.org/10.2337/dc25-S012
8. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017 Jan;40(1):136–54. doi: 10.2337/dc16-2042
9. Dawi J, Tumanyan K, Tomas K, Misakyan Y, Gargaloyan A, Gonzalez E, Hammi M, Tomas S, Venketaraman V. Diabetic Foot Ulcers: Pathophysiology, Immune Dysregulation, and Emerging Therapeutic Strategies. Biomedicines. 2025 Apr 29;13(5):1076. doi: 10.3390/biomedicines13051076
10. Bowling FL, Foley KJ, Boulton AJM. Foot Problems in People with Diabetes. In: Holt RIG, Flyvbjerg A, editors. Textbook of Diabetes, Sixth Edition. Oxford: Wiley-Blackwell; 2024. p. 771–779

11. Parveen K, Hussain MA, Anwar S, Elagib HM, Kausar MA. Comprehensive review on diabetic foot ulcers and neuropathy: Treatment, prevention and management. World J Diabetes. 2025 Mar 15;16(3):100329. doi: 10.4239/wjd.v16.i3.100329
12. Bus SA, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Raspovic A, Sacco ICN, van Netten JJ. International Working Group on the Diabetic Foot. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). Diabetes Metab Res Rev. 2020 Mar 1;36(S1):e3269. doi/pdf/10.1002/dmrr.3269
13. Bus SA, Aan De Stegge WB, Van Baal JG, Busch-Westbroek TE, Nollet F, Van Netten JJ. Effectiveness of at-home skin temperature monitoring in reducing the incidence of foot ulcer recurrence in people with diabetes: A multicenter randomized controlled trial (DIATEMP). BMJ Open Diabetes Res Care. 2021 Sep 7;9(1):e002392. doi: 10.1136/bmjdrc-2021-002392
14. Ince P, Abbas ZG, Lutale JK, Basit A, Ali SM, Chohan F, Morbach S, Möllenberg J, Game FL, Jeffcoate WJ. Use of the SINBAD Classification System and Score in Comparing Outcome of Foot Ulcer Management on Three Continents. Diabetes Care. 2008 May;31(5):964–7. doi.org/10.2337/dc07-2367
15. Monteiro-Soares M, Hamilton EJ, Russell DA, Srisawasdi G, Boyko EJ, Mills JL, Jeffcoate W, Game F. Guidelines on the classification of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). Diabetes Metab Res Rev. 2024 Mar;40(3):e3648. doi: 10.1002/dmrr.3648
16. Mathioudakis N, Hicks CW, Canner JK, Sherman RL, Hines KF, Lum YW, Perler BA, Abularrage CJ. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIfI) classification system predicts wound healing but not major amputation in patients with diabetic foot ulcers treated in a multidisciplinary setting. J Vasc Surg. 2017 Jun;65(6):1698-1705.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2016.12.123
17. van Reijen NS, Ponchant K, Ubbink DT, Koelemay MJW. Editor's Choice – The Prognostic Value of the WIfI Classification in Patients with Chronic Limb Threatening Ischaemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019 Sep;58(3):362–71. doi: 10.1016/j.ejvs.2019.03.040
18. Alahakoon C, Fernando M, Galappaththy C, Lazzarini P, Moxon J V., Jones R, Golledge J. Repeatability, Completion Time, and Predictive Ability of Four Diabetes-Related Foot Ulcer Classification Systems. J Diabetes Sci Technol. 2021 Jan;17(1):35-41 doi: 10.1177/1932296820986548
19. Cortes-Penfield NW, Armstrong DG, Brennan MB, Fayfman M, Ryder JH, Tan TW, Schechter MC. Evaluation and Management of Diabetes-related Foot Infections. Clin Infect Dis. 2023 Aug 14;77(3):e1-e13. doi: 10.1093/cid/ciad255
20. Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, Embil JM, Lavery LA, Alhasan M, Oz O, Uçkay I, Urbančič-Rovan V, Xu ZR, Peters EJG. IWGDF/IDSA guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023). Diabetes Metab Res Rev. 2024 Mar;40(3):e3687. doi: 10.1002/dmrr.3687
21. Fitridge R, Chuter V, Mills J, Hinchliffe R, Azuma N, Behrendt CA, Boyko EJ, Conte MS, Humphries M, Kirksey L, McGinigle KC, Nikol S, Nordanstig J, Rowe V, Russell D, van den Berg JC, Venermo M, Schaper N. The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on peripheral artery disease in people with diabetes and a foot ulcer. Diabetes Metab Res Rev. 2024 Mar;40(3):e3686. doi: 10.1002/dmrr.3687
22. Bus SA, Armstrong DG, Crews RT, Gooday C, Jarl G, Kirketerp-Moller K, Viswanathan V, Lazzarini PA. Guidelines on offloading foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2023 update). Diabetes Metab Res Rev. 2024 Mar;40(3):e3647. doi: 10.1002/dmrr.3647

23. Boulton A, Armstrong D, Londahl M, Frykberg R, Game F, Edmonds M, Orgill DP, Kramer K, Gurtner GC, Januszyk M, Vileikyte L. New Evidence-Based Therapies for Complex Diabetic Foot Wounds. ADA Clinical Compendia. 2022 Feb;(2):1–23. doi: 10.2337/db2022-02
24. Mackay K, Thompson R, Parker M, Pedersen J, Kelly H, Loynd M, Giffen E, Baker A. The role of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers - A literature review. J Diabetes Complications. 2025 Mar;39(3):108973. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2025.108973
25. Chen P, Vilorio NC, Dhatariya K, Jeffcoate W, Lobmann R, McIntosh C, Piaggesi A, Steinberg J, Vas P, Viswanathan V, Wu S, Game F. Guidelines on interventions to enhance healing of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). Diabetes Metab Res Rev. 2024 Mar;40(3):e3644. doi: 10.1002/dmrr.3644
26. Wukich DK, Schaper NC, Gooday C, Bal A, Bem R, Chhabra A, Hastings M, Holmes C, Petrova NL, Santini Araujo MG, Senneville E, Raspovic KM. Guidelines on the diagnosis and treatment of active Charcot neuro-osteoarthropathy in persons with diabetes mellitus (IWGDF 2023). Diabetes Metab Res Rev. 2024 Mar;40(3):e3646. doi: 10.1002/dmrr.3646
27. Xu JC, Coelho Â, Lemos R. Charcot foot: the unknown diagnosis and the unwilling treatment. J Diabetes Metab Disord Control. 2024 Mar 19;11(1):18–20. doi: 10.15406/jdmdc.2024.11.00271
28. Wounds International (2024) Unmet needs in managing diabetic foot and its complications. Recommendations for the Gulf region. Available from: https://woundsinternational.com

Capitolul 21.8. Complicații cutanate și osteoarticulare

Camelia Larisa Vonica

21.8.1. Complicații cutanate

Diabetul zaharat se asociază frecvent cu complicații cutanate. Acestea sunt determinate de alterările metabolice, tratamentele folosite pentru managementul diabetului (injectabile sau orale), afectarea sistemului vascular sau de infecții. De-a lungul bolii, peste 30% din pacienți se confruntă cu patologii tegumentare.[1]

21.8.1.1. Manifestări metabolice

21.8.1.1.1. Acanthosis nigricans

Această afecțiune dermatologică se manifestă printr-o îngroșare papilomatoasă, cu o suprafață catifelată și hiperpigmentată a pielii. Se întâlnește adesea mai ales în zone precum: axilă, gât, plica inghinală sau sub sâni (vezi Figura 21.6.1.). Cei cu un tegument mai închis la culoare sunt mai frecvent afectați de această manifestare metabolică, iar cauza ei este insulinorezistența întâlnită în patologii precum: sindromul metabolic, obezitatea, sindromul de ovare polichistice, sindroame genetice sau diabetul zaharat tip 2, dar poate reprezenta și manifestarea unei patologii neoplazice.[2,3] Aspectul histologic evidențiază papilomatoză și acanthosis cu depuneri de țesut keratotic, ceea ce explică culoarea închisă a tegumentului.

Managementul acestei modificări tegumentare implică identificarea cauzei, tratamentul dezechilibrului metabolic, optimizarea stilului de viață, reducerea greutății corporale și a circumferinței abdominale, acestea impactând direct insulinorezistența și generând reversia parțială a acanthosis nigricans. Tratamentul farmacologic implică adăugarea de medicații orale (biguanide, tiazolidindione) care să țintească reducerea insulinorezistenței. De asemenea, îmbunătăţirea aspectului şi reducerea grosimii leziunii cutanate implică terapii topice precum retinoizi topici, agenţi keratolitici, acizi alfa-hidroxilici.[3,4]

21.8.1.1.2. Bula diabetică

Această afecțiune cutanată este cunoscută și sub denumirea de bullosis diabeticorum. Este mai frecvent întâlnită la sexul masculin și la persoanele cu o durată lungă a diabetului zaharat tip 1. Aspectul este de veziculă de câțiva milimetri până la câțiva centimetri, aflată în tensiune și cu un lichid steril înăuntru. Se întâlnește mai frecvent pe jumătatea inferioară a membrului inferior și mai rar la nivelul membrului superior. Diagnosticul diferențial se va face cu: porfiria cutanea tarda, impetigo bulos, pseudoporfiria. Tratamentul va ținti evitarea suprainfectării, uneori fiind nevoie de aspirarea lichidului pentru a preveni ruperea bulei, iar vindecarea are loc în câteva săptămâni.[5]

21.8.1.1.3. Scleroedemul în diabet

Este considerat o afecțiune rară, cu o prevalență de sub 2%, ce se prezintă prin induraţia și îngroșarea pielii, predominant pe jumătatea superioară a spatelui, continuându-se uneori la membrele superioare sau chiar față, scalp, umeri și abdomen.[6] Histopatologia acestei afecțiuni relevă fascicule îngroșate de colagen și depozite de mucină din cauza supraproducției.[7,8]

Patologia se dezvoltă încet, ducând la durere de gât și spate. Tratamentul este limitat, terapia psoralen cu ultraviolete tip A (PUVA) poate aduce îmbunătățiri, însă controlul glicemic este primordial.[7]

Alte patologii ale pielii generate de efectele dezechilibrului metabolic: acrocordoane (negi moi/polipi cutanați), pielea galbenă (decolorare gălbuie a pielii pe palme și plante), xantoame eruptive (papule galbene pe membre şi fese cauzate de hipertrigliceridemie).

21.8.1.2. Patologii tegumentare care implică sistemului vascular

21.8.1.2.1. Dermopatia diabetică

Afecţiunea dermatologică cel mai des întâlnită în rândul persoanelor cu diabet zaharat este dermopatia diabetică. Prevalența ei se ridică în unele populații de persoane cu diabet la 70%.[9] Această patologie se corelează cu complicațiile microangiopate, dar și cu boala coronariană.[10] Histologic se decelează arteriole și capilare îngroșate, dar și o circulație microvasculară deficitară.[11]

Figura 21.8.1. Afecţiuni dermatologice: Axila unui pacient cu acantosis nigricans (stânga), Dermopatie diabetică situată pretibial (dreapta). Imagini din arhiva autoarei.

Dermopatia diabetică se prezintă ca macule atrofice, maronii, bine definite, în principal pe tibie, dar uneori și pe antebrațe, coapse sau zone osoase (vezi Figura 21.6.1.). Leziunile debutează ca papule roșii mai mici de 1 cm, apoi devin solzoase și maro din cauza extravazării hemosiderinei și eritrocitelor. Leziunile se pot estompa după 1-2 ani, însă pot persista pe termen nedefinit, dar controlul glicemic optim poate accelera ameliorarea.[10,12] Diagnosticul este clinic și implică o anamneză atentă pentru excluderea altor afecțiuni. Patru sau mai multe leziuni tipice, maronii, la nivelul gambei, întâlnite la un pacient cu istoric îndelungat de diabet, mai frecvent bărbat este tabloul sugestiv pentru dermopatia diabetică.[13] Nu este nevoie de tratament specific, însă prezența lor impune screeningul diabetului zaharat, la un pacient fără acest diagnostic, sau a complicațiilor sale.[14]

21.8.1.2.2. Necrobioza lipoidică diabetică

Afectând aproximativ 1% din pacienții cu diabet, necrobioza lipoidică este o dermatoză idiopatică, granulomatoasă, cronică, rară, întâlnită mai des la femeile cu diabet zaharat tip 1.[15] Cel mai adesea se localizează la nivelul membrelor inferioare, preponderent pretibial, și apare ca o placă indurată, cu atrofie centrală, teleangiectazie și o suprafață lucioasă, galbenă, din cauza depunerilor de lipide (vezi Figura 21.6.2.).[16] Din punct de vedere histologic, leziunile arată necrobioza colegenului înconjurată de inflamație granulomatoasă și fibroză. Ulcerațiile complică această patologie în 35% din cazuri, motiv pentru care se evită biopsia cutanată.[17]

Tratamentul implică corticosteroizi topici sau intralezionali, însă doar în stadiile incipiente, deoarece pot agrava atrofia. De asemenea, ca alternative se pot utiliza tacrolimus, PUVA și retinoizi.[18,19] Studiile clinice au demonstrat potențiale beneficii și ale pentoxifilinei, a hidroxiclorochinei, tafacitinid, infliximab sau plasma bogată în trombocite. Nu în ultimul rând, evitarea traumatismelor, utilizarea de

șosete până la genunchi sau a bandajelor/bureților care protejează zona afectată, evitarea sporturilor de contact, renunțarea la fumat și controlul glicemic sunt măsuri recomandate.[20]

Alte patologii tegumentare care implică sistemul vascular: rubeoza facială, teleangiectazia periunghială, arteriopatie uremică calcifică.

Figura 21.8.2. Necrobioza lipoidică situată pretibial, la o pacientă cu diabet zaharat tip 1. Imagini din arhiva autoarei.

21.8.1.3. Patologii tegumentare asociate diabetului zaharat

21.8.1.3.1. Vitiligo

Este o patologie autoimună care duce la apariția unor zone hipo/acrome. Acestea apar cel mai frecvent la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și pot să apară ca manifestare a sindromului poliglandular autoimun.[21] Cu toate că este asimptomatic, aspectul său cosmetic poate să incomodeze. Tratamentul cu corticosteroizi sau inhibitori de calcineurină au beneficii modeste. Protecția solară trebuie recomandată permanent.[5] Noile terapii utilizează sisteme revoluționare de administrare a medicamentului, precum: nanoparticulele încărcate cu lipide, nanoemulsiile și lipozomii. De asemenea, există evidențe clinice în privința beneficiilor aduse de utilizarea cremei cu ruxolitinib, un inhibitor topic al kinazei Janus, transplantul de melanocite sau a micropigmentării.[22]

21.8.1.3.2. Lichenul plan

Se prezintă ca papule cu suprafața plată, violacee pe zonele flexurale. Este frecvent întâlnit la persoanele cu prediabet sau diabet, iar 25% din cei care prezintă formele oral- erozive au diabet zaharat.[23,24]

21.8.1.3.3. Dermatozele perforante dobândite

Se caracterizează prin aspectul de papule hiperkeratotice pruriginoase, mai frecvent la nivelul membrelor inferioare, care remit cu cicatrici.[25] Histologic se evidențiază eliminarea de colagen alterat cu microvasculopatie dermică. Această patologie este observată adesea la pacienții cu diabet și boală renală în stadiu final.[26] Măsurile de tratament includ fototerapie, steroizi topici, retinoizi și managementul corect al diabetului zaharat. De asemenea, în ceea ce privește tratamentul acestei patologii, s-au observat beneficii în privința utilizării de allopurinol și doxiciclina.[27]

21.8.1.3.4. Psoriazisul

Este o dermatoză inflamatorie ce afectează 2% din populație la nivel global. Aspectul clinic caracteristic evidențiază plăci eritematoase, scuamoase, frecvent observate pe fețele extensoare ale membrelor și scalp. Această patologie se asociază unui risc crescut de diabet, mai ales în privința indivizilor mai tineri. Prezența acesteia dublează riscul de apariție a diabetului zaharat din cauza căilor metabolice comune afectate.[28] Terapiile emergente țintesc blocante ale interleukinei și inhibitori ai TNF-α, dar și terapii încă în curs de investigare precum netakimabul, un blocant al interleukinei-17.[29]

21.8.1.4. Infecţiile cutanate

Hiperglicemia întâlnită în rândul pacienților cu diabet crește riscul de infecții prin multiple mecanisme cum ar fi: reducerea microcirculației și alterarea aderenței leucocitare, a fagocitozei și a chemotaxiei.[30]

1. Infecțiile bacteriene mai frecvente la pacienții cu diabet zaharat:

- Otită externă malignă – infecție cu Pseudomonas ce poate progresa spre celulită, apoi osteomielită și chiar meningită, mai frecventă la vârstnici;[31]
- Stafilococul aureu – este patogenul frecvent întâlnit la nivelul ulcerațiilor membrelor inferioare (vezi subcapitolul Piciorul diabetic);[32]
- Fasceită necrotizantă- evoluție rapidă, implicarea mai multor tulpini de bacterii, necesită intervenţie rapidă chirurgicală de debridare și antibioterapie;[33]
- Eritrasma - infecție cu Corynebacterium – zone eritematoase intertriginoase care răspund la terapia topică cu eritromicină.[34]

2. Infecţiile fungice

- Candidoze – cu localizare intertriginoasă, genitală sau orală; paronychia cronică; necesită uneori tratament sistemic[35] (vezi fig. 21.6.3.);
- Dermatofitozele – cu localizare la nivel unghial sau interdigital: necesită terapie antifungică topică sau sistemică;[36]
- Mucormycosis – infecție fungică la nivelul sinusurilor, orbitelor sau chiar neurologic ce necesită debridare și terapie IV cu antifungice.[37]

Figura 21.8.3. Afecţiuni deramtologice: Onicomicoză (stânga), Dermatofitoză - Tinea pedis interdigitalis (dreapta). Imagini din arhiva autoarei.

21.8.1.5. Afecţiuni dermatologice iatrogene

21.8.1.5.1. Alergia la insulină

Trecerea la insulină de tip analog a redus reacțiile alergice la locul injectării la mai puțin de 1% din persoanele cu tratament insulinic.38 În mod curent, alergiile pot apărea imediat, întârziat sau să aibă un efect bifazic. Reacțiile imediate, în prima oră de la administrarea insulinei, sunt reacții alergice IgE mediate și, în general, dispar după o oră. Apariția urticariei, sau a șocului anafilactic sunt rar întâlnite la utilizarea insulinelor de nouă generație.39 Reacțiile întârziate pot fi determinate de aditivi precum zincul, acidul aminobenzoic și apar ca noduli pruriginoși la zile, chiar săptămâni după administrare.40 Managementul include schimbarea insulinei, administrarea de antihistaminice sau corticosteroizi.

21.8.1.5.2. Lipodistrofia şi lipoatrofia

Efectul lipogenic al insulinei administrate frecvent în același loc duce la apariția unor noduli moi cunoscuți sub denumirea de lipodistrofie. Această afecțiune poate altera absorbția insulinei dacă se continuă administrarea în aceeași zonă. Rareori se observă apariția variantei hiperkeratozice. Pe de altă parte, lipoatrofia era mai des întâlnită la utilizarea insulinelor impure însă, odată cu analogii de insulină, această patologie este mai rară. Lipoatrofia se manifestă ca pierderea localizată de țesut adipos la locurile de injectare, în special la utilizarea insulinelor bazale. Se observă mai des la femei tinere și se datorează unor mecanisme imune.[41,42]

21.8.1.5.3. Alte leziuni determinate de administrarea insulinei

Acestea cuprind: hiperpigmentare post-inflamatorie, leziuni cheloide, granulomatoze, papule hiperkeratotice, leziuni pustulare sau furunculare [15,43]. Factorii care influențează apariția lor sunt: reutilizarea acelor, injectarea prin haine și lipsa rotației locurilor de administrare.[15]

21.8.1.5.4. Leziunile dermice cauzate de medicaţiile administrate oral

Sulfonilureicele de a 2-a generație pot determina leziuni psoriaziforme și erupții pemfigus-like.[44] Metforminul poate determina rareori vasculită, erupţii psoriaziforme sau urticaria.[45] Inhibitorii DPP4 au fost incriminați în apariția pemfigoidului bulos, iar inhibitorii de SGLT2 cresc riscul de candidoză sau reacții cutanate precum eczema sau urticaria.[46,47]

21.8.2. Complicaţii osteo-articulare

21.8.2.1. Afecţiuni fibroproliferative ale țesuturilor moi

21.8.2.1.1.Cheiroartropatia

Această afecțiune este cunoscută și sub denumirea de mobilitate articulară limitată. Se întâlnește la pacienții cu diabet zaharat sub forma de contracturi articulare, fără durere, cu localizare la nivelul membrelor superioare.[48] Aspectul pielii se modifică, având aspect ceros și întins. Localizarea se poate extinde de la distal spre proximal, implicând încheietura mâinii, cotul, chiar și coloana vertebrală. Această afecțiune se poate deosebi de scleroza sistemică prin absența fenomenului Raynaud și a anticorpilor.[49] Ambele tipuri de diabet au o prevalență asemănătoare a cheiroatropatiei.[50] Diagnosticul clinic utilizează semnul rugăciunii (palmele nu reușesc să se împreuneze ca în rugăciune) și semnul mesei (nu toate articulațiile ating masa atunci când palma este culcată pe masă), acestea fiind utile și la stadializarea gradului de rigiditate.[51]

De asemenea, această afecțiune se asociază atât cu complicații micro- și macrovasculare, cât și cu alte patologii osteo-articulare cu localizare la nivelul membrului superior ce urmează să fie prezentate mai jos.[50,52] Imagistica evidențiază îngroșarea pielii și a tendoanelor.[53]

Managementul acestei patologii implică controlul factorilor de risc, obținerea unui control glicemic optim și utilizarea de terapii injectabile, precum injecțiile cu corticosteroizi în tecile tendoanelor. De asemenea, recuperarea medicală joacă un rol important în creșterea mobilității articulare.[54]

21.8.2.1.2. Umărul înghețat

Debutând cu durere, limitare importantă a articulației și rigiditate, umărul înghețat are 3 faze de manifestare de durată variabilă, de câteva luni fiecare, ducând în final la o patologie cronică a cărei evoluție se întinde pe ani de zile.[55] Prima etapă este cea mai dureroasă ducând la „înghețarea" mâinii și este urmată de faza de mișcare limitată, iar, în final, se observă faza de recuperare progresivă.[48]

Dintre patologiile asociate cu această afecțiune se numără diabetul zaharat, disfuncțiile tiroidiene si tulburările metabolismului lipidic, ceea ce impune o evaluare complexă a pacientului cu umăr înghețat. Măsurile de tratament implică utilizarea de terapii injectabile intra-articular precum corticosteroizii sau acidul hialuronic.[56]

21.8.2.1.3. Contractura Dupuytren

Afectând fascia palmară, contractura Dupuytren determină blocarea în flexie a degetelor IV și V, uneori chiar policele și degetul al II-lea de la membrele superioare. Această afecțiune fibrotică duce la formarea de noduli și cordoane la nivelul fasciei care în timp împiedică extensia degetelor.[48]

Populația de pacienți cu diabet zaharat au o prevalență de 3 ori mai mare decât populația globală de a dezvolta contractură Dupuytren.[57] Tratamentul include măsuri de recuperare medicală în formele ușoare, injecții cu corticoizi pentru formele moderate și intervenție chirurgicală (fasciotomie cu ac, fasciectomie) pentru formele severe. Intervențiile chirurgicale prezintă un risc de recidivă, fasciotomia având un risc mai mare însă recuperare mai rapidă.[55]

21.8.2.1.4. Tenosinovită stenozantă

Îngroșarea tecii tendonului flexor la nivelul capului metacarpian duce la blocarea și mișcarea îngreunată a degetului, în general fiind afectat degetul IV, însă oricare deget poate fi afectat.[58]

Semnul rugăciunii și semnul mesei (explicate la secțiunea cheiroartropatie) sunt pozitive pentru degetele afectate, iar durerea în palmă și blocarea în flexie a degetelor sunt aspecte clinice caracteristice pentru așa-numitul „deget în trăgaci". Intervenția chirurgicală se rezervă pentru situațiile care nu răspund la recuperare medicală sau la injecții cu corticoizi.[59] Se asociază frecvent cu alte patologii ale mâinii descrise anterior. Prezența diabetului zaharat duce la forme mai severe și la un răspuns mai slab la terapie.[60,61]

21.8.2.1.5. Sindromul de tunel carpian

Această fibroză tenosinovială reprezintă cea mai des întâlnită cauză de compresie și încarcerare a unui nerv. Nervul median este comprimat la trecea prin tunelul carpian. Acest tunel este format pe de-o parte de oasele carpiene, iar pe cealaltă parte de ligamentul transvers carpian. În timp, nervul median suferă procese de demielienizare și leziuni axonale din cauza acestei compresii.[62]

Pacienții se prezintă cu amorțeală, furnicături la nivelul degetelor I, II și III, predominant noaptea, însoțite de durere și reducerea capacității funcționale (scapă obiecte din mână, nu pot duce obiecte grele), iar cazurile grave pot duce la deficite senzoriale și atrofie tenară.[63] Patologiile care duc la această afecțiune cuprind: artrita reumatoidă, tenosinovita flexorilor, artropatii sinoviale inflamatorii, obezitatea sau sarcina. În rândul pacienților cu diabet zaharat, această patologie are o prevalență de 16%, iar durata diabetului și complicațiile microvasculare sunt considerate factori de risc.[64]

Suspiciunea de diagnostic este ridicată de manifestările clinice și confirmată de testele Tinel (parestezii pe traiectul nervului median la percuția repetată a tunelului carpian), Phalen (apariția parestezilor la flectarea încheieturii mâinii la 90 de grade timp de 60 de secunde), executarea unei presiuni asupra tunelului carpian care generează apariția simptomelor, dar și evaluarea conducerii nervoase.[63]

Managemntul acestui sindrom implică utilizarea unei atele pe perioada nocturnă, injectarea de steroizi, antiinflamatoarea non-steroidiene (AINS) și vitamina B6. Acestea reduc inflamația și edemul, însă măsurile chirurgicale, deschise sau endoscopice, sunt necesare în unele cazuri mai severe.[65]

21.8.2.2. Patologiile articulare

21.8.2.2.1 Guta

Este o artrită inflamatorie ce afectează articulațiile distale ale piciorului, glezna sau cotul, în pusee, generând durere prin depunerea de urat monosodic.[66] Ca factori de risc amintim o alimentație bogată în purine, consumul de alcool, hiperuricemia, boala coronariană, hipertensiunea arterială, excreția scăzută de urați cauzată de boli renale sau diuretice, obezitatea.[67] Incidența acestei patologii crește în rândul persoanelor cu diabet zaharat din cauza efectului insulinei asupra reabsorbției renale de urați și implicarea unor gene comune din metabolismul uric și glucidic.[68] Paradoxal, reducerea hiperglicemiei poate precipita un atac de gută din cauza reducerii efectului uricozuric generat de glicozurie.[69]

Managementul acestei patologii implică reducerea și controlul aportului de purine, mai ales în crize, hidratare, evitarea toxicelor, dar și utilizarea farmacoterapiei. Allopurinolul rămâne prima linie de tratament, însă, în cazurile în care nu se atinge obiectivul de acid uric, se pot utiliza preparate precum probenecid sau febuxostat.[70] În ceea ce privește puseele acute, pe lângă un regim alimentar strict, se va asocia colchicină, AINS și corticoizi. Colchicina se poate asocia în timpul inițierii tratamentului de scădere a uricemiei pentru a reduce riscul unui atac de gută. Terapia cu iSGLT2 s-a demonstrat a reduce riscul de gută cu 30%, iar fenofibratul reduce suplimentar nivelul de urați.[71]

21.8.2.2.2. Osteoartrita

Se numără printre cele mai întâlnite afecțiuni articulare. Hiperglicemia duce la afectarea condrocitelor, ceea ce afectează structura cartilagiului și, în final, la apariția durerii și a disfuncționalității articulației afectate. Aceste semne și simptome generează o calitate a vieții redusă, cu limitarea activității fizice și a vieții sociale.[72] Cel mai adesea, articulațiile mâinilor sunt cele afectate, cu toate că, în studiile clinice, gonartroza este cel mai adesea studiată.[73]

Diabetul zaharat contribuie la apariția osteoartritei prin alterarea metabolică și prin inflamația cronică prezentă.[74] Controlul factorilor de risc, precum obezitatea, diabetul și lipsa activității fac parte din măsurile de tratament.[75] Măsurile farmacologice implică utilizarea de unguente topice cu AINS, iar intervenția chirurgicală de protezare este o măsură accesată mai frecvent în rândul pacienților cu diabet decât în populația generală.[76]

21.8.2.2.3. Artrita reumatoidă

Prezența diabetului zaharat tip 1 crește riscul variantei cu anticorpi anti peptid ciclic citrulinat și prin urmarea a variantei erozive a acestei artrite.[77] Agregarea familială a acestor două patologii demonstrează mecanisme autoimune comune.[78]

21.8.2.3. Patologii scheletale

21.8.2.3.1. Osteoporoza şi fracturile

Ambele tipuri de diabet afectează structurile osoase, crescând riscul de fractură. Cel mai des întâlnim fracturile de șold, membre și de gleznă. Fractura de șold crește riscul de mortalitate și de invaliditate, iar recuperarea este mai îndelungată pentru persoanele cu diabet.[79,80]

Controlul glicemic slab, o durată lungă a diabetului și complicațiile microvasculare sunt factori de risc care cresc riscul de fractură.[81,82]

Evaluarea osteoporozei:

- Diabet zaharat tip 1 – osteodensitometrie de la vârsta de 50 de ani sau mai devreme pentru cei cu intoleranţă la gluten;[83]
- Diabet zaharat tip 2 – osteodensitometrie de la vârsta de 65 de ani sau de la vârsta de 50 de ani la cei care au factori de risc (diabet de peste zece ani, insulinoterapie, complicații microvasculare, control glicemic slab)[84].

La cei cu diabet zaharat tip 2 este necesară ajustarea scorului T cu -0,5, deoarece densitatea osoasă este mai mare la cei cu acest tip de diabet, însă matricea osoasă este afectată.[85]

Managamentul osteoporozei:

- măsuri non-farmacologice: control glicemic optim, scăderea riscului de hipoglicemii (pentru evitarea căderilor), exerciții aerobice și de rezistență, consumul unei diete echilibrate din punct de vedere al aportului de calciu, vitamina D și proteine;[85,86]
- farmacoterapie: antiresorbtive (denosumab, bisfosfonați), agenți anabolici (abaloparatid, teripartid) și agenți cu acțiune dublă (romosozumab).[87]

Antiresorptivele, precum denosumabul, au beneficiul de a putea fi administrați și la pacienți cu boală cronică de rinichi stadiul G4, însă prezintă risc de hipocalcemie severă (la cei cu boală renală în stadiu avansat) sau pierdere de masă osoasă dacă este omisă vreo doză.[84] O altă atenționare deosebită este în privința romosozumabului, acesta nefiind recomandat în cazul unui eveniment cardiovascular recent deoarece poate crește riscul de evenimente cardiovasculare majore. În cazul pacienților cu diabet zaharat tip 2 se recomandă inițierea terapiei cu antiresorbtive la o valoare a scorului T≥-2.[88]

În ceea ce privește prevenția secundară, așadar după o fractură de fragilitate la nivelul șoldului sau vertebral, pacientul cu diabet va fi tratat ca o persoană cu osteoporoză, indiferent de valorile osteodensitometriei. Riscul de fractură la o persoană cu fracturi multiple sau cu osteoporoză îndelungată se va reduce prin utilizarea de agenți anabolici, aceștia ajutând la creșterea densității osoase.[83,89]

De o importanță majoră este medicația antihiperglicemiantă utilizată în rândul pacienților cu diabet zaharat tip 2. Trei clase de medicamente cresc riscul de fractură și anume:

- tiazolidindionele - dublează riscul de fractură după 1-2 ani de utilizare;
- sulfonilureicele – cresc riscul de hipoglicemie și cădere consecutivă;
- insulina - prin hipoglicemie și asocierea cu factori de risc care dublează riscul de fractură de șold (durata bolii, complicații și comorbidități).[90]

Totodată, s-a raportat despre canagliflozină că ar crește riscul de fractură, însă datele din studiul CREDENCE infirmă acest lucru. Restul terapiilor sunt considerate neutre asupra patologiei osoase, sau chiar aduc beneficii, cum este cazul terapiei cu tirzepatidă, însă aceste beneficii au încă nevoie de dovezi mai clare.[89]

Bibliografie:

1. Lima AL, Illing T, Schliemann S, Elsner P. Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus: A Review. Am J Clin Dermatol. 2017 Aug;18(4):541-553. doi: 10.1007/s40257-017-0275-z.
2. Miciński P, Wackermann-Ramos A, Manowska M, Buchacz P, Poreba R, et al. Acantosis nigricans i zespół policystycznych jajników-opis przypadku [Acantosis nigricans in polycystic ovary syndrome]. Ginekol Pol. 1999 May;70(5):374-7.
3. Shiana, Parmar S, Guleria P, Jindal S, Ashawat MS, Kumar P. A Comprehensive Review of Acanthosis Nigricans: Pathogenesis, Clinical manifestation and Management. Recent Adv Inflamm Allergy Drug Discov. 2025;19(2):135-145. doi: 10.2174/0127722708314530240919054410.0
4. Phiske MM. An approach to acanthosis nigricans. Indian Dermatol Online J. 2014 Jul;5(3):239-49. doi: 10.4103/2229-5178.137765.
5. Mendes AL, Miot HA, Haddad V Junior. Diabetes mellitus and the skin. An Bras Dermatol. 2017 Jan-Feb;92(1):8-20. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175514. PMID: 28225950;
6. Trihan JE, Lanéelle D, Metcalfe N, Perez Martin A, Frances P. Diabetes-associated dermatological manifestations in primary care and their association with vascular complications. J Diabetes Metab Disord. 2020 Sep 16;19(2):989-996. doi: 10.1007/s40200-020-00594-1.
7. Knobler R, Moinzadeh P, Hunzelmann N, Kreuter A, Cozzio A, Mouthon L, et al. European dermatology forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part

2: Scleromyxedema, scleredema and nephrogenic systemic fibrosis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Oct;31(10):1581-1594. doi: 10.1111/jdv.14466.
8. Varga J, Trojanowska M, Kuwana M. Pathogenesis of systemic sclerosis: recent insights of molecular and cellular mechanisms and therapeutic opportunities. J Scleroderma Relat Disord. 2017 July;2(3):137-152. doi:10.5301/jsrd.5000249
9. Romano G, Moretti G, Di Benedetto A, Giofrè C, Di Cesare E, Russo G, et al. Skin lesions in diabetes mellitus: prevalence and clinical correlations. Diabetes Res Clin Pract. 1998 Feb;39(2):101-6. doi: 10.1016/s0168-8227(97)00119-8.
10. Naik PP, Farrukh SN. Clinical Significance of Diabetic Dermatopathy. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020 Dec 8;13:4823-4827. doi: 10.2147/DMSO.S286887.
11. Brugler A, Thompson S, Turner S, Ngo B, Rendell M. Skin blood flow abnormalities in diabetic dermopathy. J Am Acad Dermatol. 2011 Sep;65(3):559-563. doi: 10.1016/j.jaad.2010.06.010.
12. Houck GM, Morgan MB. A reappraisal of the histologic findings of pigmented pretibial patches of diabetes mellitus. J Cutan Pathol. 2004 Feb;31(2):141-4. doi: 10.1111/j.0303-6987.2004.00133.x.
13. Basarab T, Munn SE, McGrath J, Russell Jones R. Bullosis diabeticorum. A case report and literature review. Clin Exp Dermatol. 1995 May;20(3):218-20. doi: 10.1111/j.1365-2230.1995.tb01305.x.
14. Levy L, Zeichner JA. Dermatologic manifestation of diabetes. J Diabetes. 2012 Mar;4(1):68-76. doi: 10.1111/j.1753-0407.2011.00151.x.
15. Sawatkar GU, Kanwar AJ, Dogra S, Bhadada SK, Dayal D. Spectrum of cutaneous manifestations of type 1 diabetes mellitus in 500 South Asian patients. Br J Dermatol. 2014 Dec;171(6):1402-6. doi: 10.1111/bjd.13077.
16. Boulton AJ, Cutfield RG, Abouganem D, Angus E, Flynn HW Jr, Skyler JS, Penneys NS. Necrobiosis lipoidica diabeticorum: a clinicopathologic study. J Am Acad Dermatol. 1988 Mar;18(3):530-7. doi: 10.1016/s0190-9622(88)70076-6.
17. Petzelbauer P, Wolff K, Tappeiner G. Necrobiosis lipoidica: treatment with systemic corticosteroids. Br J Dermatol. 1992 Jun;126(6):542-5. doi: 10.1111/j.1365-2133.1992.tb00097.x.
18. Erfurt-Berge C, Seitz AT, Rehse C, Wollina U, Schwede K, Renner R. Update on clinical and laboratory features in necrobiosis lipoidica: a retrospective multicentre study of 52 patients. Eur J Dermatol. 2012 Nov-Dec;22(6):770-5. doi: 10.1684/ejd.2012.1839.
19. Reid SD, Ladizinski B, Lee K, Baibergenova A, Alavi A. Update on necrobiosis lipoidica: a review of etiology, diagnosis, and treatment options. J Am Acad Dermatol. 2013 Nov;69(5):783-791. doi: 10.1016/j.jaad.2013.05.034.
20. Oumeish OY. Skin disorders in patients with diabetes. Clin Dermatol. 2008 May-Jun;26(3):235-42. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.10.015.
21. Arnáiz-García ME, Alonso-Peña D, González-Vela Mdel C, García-Palomo JD, Sanz-Giménez-Rico JR, Arnáiz-García AM. Cutaneous mucormycosis: report of five cases and review of the literature. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2009 Nov;62(11):e434-41. doi: 10.1016/j.bjps.2008.04.040. Epub 2008 Aug 5.
22. Bhange M, Kothawade S, Telange D, Padwal V. Emerging therapies and innovations in vitiligo management: a comprehensive review. J Immunoassay Immunochem. 2025 Jan 2;46(1):1-28. doi: 10.1080/15321819.2024.2412528. Epub 2024 Oct 6.
23. Seyhan M, Ozcan H, Sahin I, Bayram N, Karincaoğlu Y. High prevalence of glucose metabolism disturbance in patients with lichen planus. Diabetes Res Clin Pract. 2007 Aug;77(2):198-202. doi: 10.1016/j.diabres.2006.12.016.

24. Ko MJ, Chiu HC, Jee SH, Hu FC, Tseng CH. Postprandial blood glucose is associated with generalized pruritus in patients with type 2 diabetes. Eur J Dermatol. 2013 Sep-Oct;23(5):688-93. doi: 10.1684/ejd.2013.2100.
25. Stingeni L, Tramontana M, Cordera L, Castello M, Parodi; Italian Diabetix Group A. Xerosis in Patients with Type 2 Diabetes: An Italian Multicentre Study. Acta Derm Venereol. 2021 Oct 26;101(10):adv00577. doi: 10.2340/actadv.v101.263.
26. Briggs PL, Fraga S. Reactive perforating collagenosis of diabetes mellitus. J Am Acad Dermatol. 1995 Mar;32(3):521-3. doi: 10.1016/0190-9622(95)90096-9.
27. Kawakami T, Akiyama M, Ishida-Yamamoto A, Nakano H, Mitoma C, Yoneda K, Suga Y. Clinical practice guide for the treatment of perforating dermatosis. J Dermatol. 2020 Dec;47(12):1374-1382. doi: 10.1111/1346-8138.15647. Epub 2020 Oct 23.
28. Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, Puig L, Emery P, Barker JN, van de Kerkhof P, Ståhle M, Nestle FO, Girolomoni G, Krueger JG. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. J Invest Dermatol. 2010 Jul;130(7):1785-96. doi: 10.1038/jid.2010.103. Epub 2010 May 6.
29. Monis M, Mathur P, Ritu, Mishra AK, Rani L. Comprehensive Insights into Psoriasis: Pathophysiology, An Advanced Exploration of Current Landscape and Future Prospects in "Therapeutic Strategies". Recent Adv Inflamm Allergy Drug Discov. 2025;19(2):158-172. doi: 10.2174/0127722708300943240724051518.
30. Akash MSH, Rehman K, Fiayyaz F, Sabir S, Khurshid M. Diabetes-associated infections: development of antimicrobial resistance and possible treatment strategies. Arch Microbiol. 2020 Jul;202(5):953-965. doi: 10.1007/s00203-020-01818-x. Epub 2020 Feb 3.
31. Stocker M, Hempel JM. Patient cases with malignant otitis externa at the university clinic of Ludwig Maximilians University Munich from 2009 until 2020. Sci Rep. 2025 Jul 21;15(1):26367. doi: 10.1038/s41598-025-11742-z.
32. Liu R, Feng J, Ni Y, Chen K, Wang Y, Zhang T, et al. Dysbiosis and diabetic foot ulcers: A metabolic perspective of Staphylococcus aureus infection. Biomed Pharmacother. 2024 Nov;180:117498. doi: 10.1016/j.biopha.2024.117498. Epub 2024 Sep 30.
33. Goh T, Goh LG, Ang CH, Wong CH. Early diagnosis of necrotizing fasciitis. Br J Surg. 2014 Jan;101(1):e119-25. doi: 10.1002/bjs.9371. Epub 2013 Nov 29.
34. Greywal T, Cohen PR. Erythrasma: A report of nine men successfully managed with mupirocin 2% ointment monotherapy. Dermatol Online J. 2017 May 15;23(5):13030/qt9zh116s1.
35. Ahmed I, Goldstein B. Diabetes mellitus. Clin Dermatol. 2006 Jul-Aug;24(4):237-46. doi: 10.1016/j.clindermatol.2006.04.009.
36. Takehara K, Oe M, Tsunemi Y, Ohashi Y, Kadowaki T, Sanada H. Association between tinea pedis and foot care factors in patients with diabetes. J Wound Care. 2025 Apr 1;34(Sup4):S26-S30. doi: 10.12968/jowc.2020.0092.
37. Rajagopalan S. Serious infections in elderly patients with diabetes mellitus. Clin Infect Dis. 2005 Apr 1;40(7):990-6. doi: 10.1086/427690. Epub 2005 Feb 24.
38. Ghazavi MK, Johnston GA. Insulin allergy. Clin Dermatol. 2011 May-Jun;29(3):300-5. doi: 10.1016/j.clindermatol.2010.11.009.
39. Silva ME, Mendes MJ, Ursich MJ, Rocha DM, Brito AH, Fukui RT, et al. Human insulin allergy-immediate and late type III reactions in a long-standing IDDM patient. Diabetes Res Clin Pract. 1997 May;36(2):67-70. doi: 10.1016/s0168-8227(97)00031-4.
40. Ben Ammar I, Ksouri H, Trabelsi N, Mellouli F, Ben Mami F, Dakhli S, et al. Generalized allergy due to zinc in insulin treated with zinc-free insulin. Acta Diabetol. 2012 Jun;49(3):239-41. doi: 10.1007/s00592-010-0230-4. Epub 2010 Oct 21.

41. Tian T, Aaron RE, Huang J, Yeung AM, Svensson J, Gentile S, et al. Lipohypertrophy and Insulin: An Update From the Diabetes Technology Society. J Diabetes Sci Technol. 2023 Nov;17(6):1711-1721. doi: 10.1177/19322968231187661.
42. Lopez X, Castells M, Ricker A, Velazquez EF, Mun E, Goldfine AB. Human insulin analog--induced lipoatrophy. Diabetes Care. 2008 Mar;31(3):442-4. doi: 10.2337/dc07-1739. Epub 2007 Dec 27.
43. Jordaan HF, Sandler M. Zinc-induced granuloma--a unique complication of insulin therapy. Clin Exp Dermatol. 1989 May;14(3):227-9. doi: 10.1111/j.1365-2230.1989.tb00938.x.
44. Noakes R. Lichenoid drug eruption as a result of the recently released sulfonylurea glimepiride. Australas J Dermatol. 2003 Nov;44(4):302-3. doi: 10.1046/j.1440-0960.2004.00023.x.
45. teber CJ, Perkins SL, Harris KB. Metformin-Induced Fixed-Drug Eruption Confirmed by Multiple Exposures. Am J Case Rep. 2016 Apr 8;17:231-4. doi: 10.12659/ajcr.896424. PMID: 27056044;
46. Yang W, Cai X, Zhang S, Han X, Ji L. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor treatment and the risk of bullous pemphigoid and skin-related adverse events: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Metab Res Rev. 2021 Mar;37(3):e3391. doi: 10.1002/dmrr.3391. Epub 2020 Aug 28.1
47. Sakaeda T, Kobuchi S, Yoshioka R, Haruna M, Takahata N, Ito Y, et al. Susceptibility to serious skin and subcutaneous tissue disorders and skin tissue distribution of sodium-dependent glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors. Int J Med Sci. 2018 Jun 13;15(9):937-943. doi: 10.7150/ijms.22224.
48. Monjed A. Diabetes and Rheumatology. In: Skills in Rheumatology. Springer Singapore; 2021 Jan:6 (21):445-460. doi:10.1007/978-981-15-8323-0_21
49. Ferreli C, Gasparini G, Parodi A, Cozzani E, Rongioletti F, Atzori L. Cutaneous Manifestations of Scleroderma and Scleroderma-Like Disorders: a Comprehensive Review. Clin Rev Allergy Immunol. 2017 Dec;53(3):306-336. doi: 10.1007/s12016-017-8625-4.
50. Larkin ME, Barnie A, Braffett BH, Cleary PA, Diminick L, Harth J, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Musculoskeletal complications in type 1 diabetes. Diabetes Care. 2014 Jul;37(7):1863-9. doi: 10.2337/dc13-2361. Epub 2014 Apr 10.
51. Upreti V, Vasdev V, Dhull P, Patnaik SK. Prayer sign in diabetes mellitus. Indian J Endocrinol Metab. 2013 Jul;17(4):769-70. doi: 10.4103/2230-8210.113784.
52. Savaş S, Köroğlu BK, Koyuncuoğlu HR, Uzar E, Celik H, Tamer NM. The effects of the diabetes related soft tissue hand lesions and the reduced hand strength on functional disability of hand in type 2 diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract. 2007 Jul;77(1):77-83. doi: 10.1016/j.diabres.2006.10.020.
53. Gerrits EG, Landman GW, Nijenhuis-Rosien L, Bilo HJ. Limited joint mobility syndrome in diabetes mellitus: A minireview. World J Diabetes. 2015 Aug 10;6(9):1108-12. doi: 10.4239/wjd.v6.i9.1108.
54. Abate M, Schiavone C, Salini V, Andia I. Management of limited joint mobility in diabetic patients. Diabetes Metab Syndr Obes. 2013 May 7;6:197-207. doi: 10.2147/DMSO.S33943.
55. Hand C, Clipsham K, Rees JL, Carr AJ. Long-term outcome of frozen shoulder. J Shoulder Elbow Surg. 2008 Mar-Apr;17(2):231-6. doi: 10.1016/j.jse.2007.05.009.
56. Lee BC, Kim BS, Lee BJ, Moon CW, Park CH, Kim DH, et al. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Non-Surgical Treatment of Primary Frozen Shoulder. Ann Rehabil Med. 2025 Jun;49(3):113-138. doi: 10.5535/arm.250057.

57. Amin R, Bahu TK, Widmer B, Dalton RN, Dunger DB. Longitudinal relation between limited joint mobility, height, insulin-like growth factor 1 levels, and risk of developing microalbuminuria: the Oxford Regional Prospective Study. Arch Dis Child. 2005 Oct;90(10):1039-44. doi: 10.1136/adc.2004.067272.
58. Fleisch SB, Spindler KP, Lee DH. Corticosteroid injections in the treatment of trigger finger: a level I and II systematic review. J Am Acad Orthop Surg. 2007 Mar;15(3):166-71. doi: 10.5435/00124635-200703000-00006.
59. Gilberts EC, Beekman WH, Stevens HJ, Wereldsma JC. Prospective randomized trial of open versus percutaneous surgery for trigger digits. J Hand Surg Am. 2001 May;26(3):497-500. doi: 10.1053/jhsu.2001.24967.
60. Rozental TD, Zurakowski D, Blazar PE. Trigger finger: prognostic indicators of recurrence following corticosteroid injection. J Bone Joint Surg Am. 2008 Aug;90(8):1665-72. doi: 10.2106/JBJS.G.00693.
61. Naam NH. CORR Insights®: What Patient-related Factors are Associated with an Increased Risk of Surgery in Patients with Stenosing Tenosynovitis? A Prospective Study. Clin Orthop Relat Res. 2019 Aug;477(8):1889-1891. doi: 10.1097/CORR.0000000000000878.
62. Middleton SD, Anakwe RE. Carpal tunnel syndrome. BMJ. 2014 Nov 6;349:g6437. doi: 10.1136/bmj.g6437.
63. Jablecki CK, Andary MT, Floeter MK, Miller RG, Quartly CA, Vennix MJ, et al. Practice parameter: Electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome [RETIRED]. Report of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Neurology, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Neurology. 2002 Jun 11;58(11):1589-92. doi: 10.1212/wnl.58.11.1589.
64. Makepeace A, Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Incidence and determinants of carpal tunnel decompression surgery in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. Diabetes Care. 2008 Mar;31(3):498-500. doi: 10.2337/dc07-2058.
65. Atroshi I, Flondell M, Hofer M, Ranstam J. Methylprednisolone injections for the carpal tunnel syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 2013 Sep 3;159(5):309-17. doi: 10.7326/0003-4819-159-5-201309030-00004.
66. Choi HK, Mount DB, Reginato AM; American College of Physicians; American Physiological Society. Pathogenesis of gout. Ann Intern Med. 2005 Oct 4;143(7):499-516. doi: 10.7326/0003-4819-143-7-200510040-00009.
67. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, Fernandes S, Schumacher HR Jr, Saag KG. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. Ann Rheum Dis. 2005 Feb;64(2):267-72. doi: 10.1136/ard.2004.024091.
68. Vitart V, Rudan I, Hayward C, Gray NK, Floyd J, Palmer CN, et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. Nat Genet. 2008 Apr;40(4):437-42. doi: 10.1038/ng.106.
69. MacFarlane LA, Liu CC, Solomon DH. The effect of initiating pharmacologic insulin on serum uric acid levels in patients with diabetes: a matched cohort analysis. Semin Arthritis Rheum. 2015 Apr;44(5):592-596. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.10.008.
70. Becker MA, MacDonald PA, Hunt BJ, Jackson RL. Diabetes and gout: efficacy and safety of febuxostat and allopurinol. Diabetes Obes Metab. 2013 Nov;15(11):1049-55. doi: 10.1111/dom.12135. Epub 2013 Jun 12. PMID: 23683134;
71. Lund LC, Højlund M, Henriksen DP, Hallas J, Kristensen KB. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and the risk of gout: A Danish population based cohort study and symmetry analysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2021 Oct;30(10):1391-1395. doi: 10.1002/pds.5252.

72. Frey C, Zamora J. The effects of obesity on orthopaedic foot and ankle pathology. Foot Ankle Int. 2007 Sep;28(9):996-9. doi: 10.3113/FAI.2007.0996.
73. Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. Osteoarthritis Cartilage. 2011 Nov;19(11):1270-85. doi: 10.1016/j.joca.2011.08.009.
74. Ningtyas MC, Ansharullah BA, Sutanto H, Prajitno JH. Beyond weight: Exploring the nexus between obesity and osteoarthritis. Semergen. 2025 May 30;51(6):102526. doi: 10.1016/j.semerg.2025.102526.
75. Baraf HS, Gold MS, Petruschke RA, Wieman MS. Tolerability of topical diclofenac sodium 1% gel for osteoarthritis in seniors and patients with comorbidities. Am J Geriatr Pharmacother. 2012 Feb;10(1):47-60. doi: 10.1016/j.amjopharm.2011.12.002.
76. Jämsen E, Peltola M, Eskelinen A, Lehto MU. Comorbid diseases as predictors of survival of primary total hip and knee replacements: a nationwide register-based study of 96 754 operations on patients with primary osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2013 Dec;72(12):1975-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202064.
77. Liao KP, Gunnarsson M, Källberg H, Ding B, Plenge RM, Padyukov L, et al. Specific association of type 1 diabetes mellitus with anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2009 Mar;60(3):653-60. doi: 10.1002/art.24362.
78. van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. Arthritis Rheum. 2004 Mar;50(3):709-15. doi: 10.1002/art.20044.
79. Miao J, Brismar K, Nyrén O, Ugarph-Morawski A, Ye W. Elevated hip fracture risk in type 1 diabetic patients: a population-based cohort study in Sweden. Diabetes Care. 2005 Dec;28(12):2850-5. doi: 10.2337/diacare.28.12.2850.
80. Tajeu GS, Delzell E, Smith W, Arora T, Curtis JR, Saag KG, et al. Death, debility, and destitution following hip fracture. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014 Mar;69(3):346-53. doi: 10.1093/gerona/glt105
81. Leanza G, Maddaloni E, Pitocco D, Conte C, Palermo A, Maurizi AR, et al. Risk factors for fragility fractures in type 1 diabetes. Bone. 2019 Aug;125:194-199. doi: 10.1016/j.bone.2019.04.017.
82. Vavanikunnel J, Charlier S, Becker C, Schneider C, Jick SS, Meier CR, et al. Association Between Glycemic Control and Risk of Fracture in Diabetic Patients: A Nested Case-Control Study. J Clin Endocrinol Metab. 2019 May 1;104(5):1645-1654. doi: 10.1210/jc.2018-01879.
83. Napoli N, Conte C, Eastell R, Ewing SK, Bauer DC, Strotmeyer ES, et al. Bone Turnover Markers Do Not Predict Fracture Risk in Type 2 Diabetes. J Bone Miner Res. 2020 Dec;35(12):2363-2371. doi: 10.1002/jbmr.4140.
84. Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N, Akesson K, Chandran M, Eastell R, et al. Bone and Diabetes Working Group of IOF. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. Osteoporos Int. 2018 Dec;29(12):2585-2596. doi: 10.1007/s00198-018-4650-2.
85. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, Hillier TA, Strotmeyer ES, Ensrud KE, et al. Study of Osteoporotic Fractures (SOF) Research Group; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group; Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Research Group. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. JAMA. 2011 Jun 1;305(21):2184-92. doi: 10.1001/jama.2011.715.
86. Sinclair AJ, Abdelhafiz A, Dunning T, Izquierdo M, Rodriguez Manas L, Bourdel-Marchasson I, et al. An International Position Statement on the Management of Frailty in Diabetes Mellitus: Summary of Recommendations 2017. J Frailty Aging. 2018;7(1):10-20. doi: 10.14283/jfa.2017.39.

87. Eastell R, Vittinghoff E, Lui LY, Ewing SK, Schwartz AV, Bauer DC, et al. Diabetes Mellitus and the Benefit of Antiresorptive Therapy on Fracture Risk. J Bone Miner Res. 2022 Nov;37(11):2121-2131. doi: 10.1002/jbmr.4697.
88. Langdahl BL, Hofbauer LC, Forfar JC. Cardiovascular Safety and Sclerostin Inhibition. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Jun 16;106(7):1845-1853. doi: 10.1210/clinem/dgab193.
89. Napoli N, Strotmeyer ES, Ensrud KE, Sellmeyer DE, Bauer DC, Hoffman AR, et al. Cummings SR, Black DM, Schwartz AV. Fracture risk in diabetic elderly men: the MrOS study. Diabetologia. 2014 Oct;57(10):2057-65. doi: 10.1007/s00125-014-3289-6.
90. Hidayat K, Du X, Wu MJ, Shi BM. The use of metformin, insulin, sulphonylureas, and thiazolidinediones and the risk of fracture: Systematic review and meta-analysis of observational studies. Obes Rev. 2019 Oct;20(10):1494-1503. doi: 10.1111/obr.12885.

Secțiunea 22. Hipoglicemiile Exogene și Endogene

Capitolul 22.1. Definiția și clasificarea hipoglicemiilor

Bianca Anamaria Herlaș

22.1.1. Definiție

Hipoglicemia se definește prin scăderea glicemiei (nivelul seric al glucozei) sub valoarea considerată a fi limita inferioară a normalului, și anume 70 mg/dL, ceea ce poate determina diverse consecințe.

Pentru diagnosticul hipoglicemiei se folosește, de regulă, triada lui Whipple, care constă din: prezența de simptome sugestive pentru hipoglicemie, măsurarea unei glicemii plasmatice cu o valoare sub 70 mg/dL (3,9 mmol/L) și dispariția simptomelor după normalizarea glicemiei prin tratament specific.[1] Este de menționat că, pentru un diagnostic acurat al hipoglicemiei, trebuie măsurată glicemia plasmatică și nu cea capilară.

Hipoglicemia apare din cauza unui dezechilibru, determinat prin multiple mecanisme, al balanței dintre insulină (exogenă sau endogenă) și glicemie.

22.1.2. Implicații

Celula nervoasă folosește ca substrat energetic principal glucoza, iar în cazul în care nivelul seric al acesteia scade, apare o suferință a sistemului nervos central, a cărei gravitate depinde de durata și de severitatea hipoglicemiei. Pentru a apăra organismul de aceste consecințe, odată cu scăderea glicemiei intervin mecanisme protective care tind să crească glicemia și să restabilească aportul de glucoză la celula nervoasă.[1,2] Secvența fiziopatologică de apărare a organismului față de scăderea glicemiei constă din:[3]

- scăderea secreției de insulină;
- creșterea secreției de glucagon;
- creșterea secreției de epinefrină;
- creșterea secreției de cortizol și de hormon de creștere.

Dacă aceste mecanisme de apărare nu sunt eficiente, glicemia va scădea în continuare. Simptomele specifice care determină pacientul să se alimenteze apar, de obicei, la o valoare a glicemiei de 55 mg/dL. La această valoare, secreția endogenă de insulină este, în mod normal, complet inhibată.[3]

În timpul postului, glicemia este menținută în limite normale prin gluconeogeneză și glicogenoliză, realizate, în special, la nivelul ficatului. Gluconeogeneza reprezintă sinteza de glucoză din surse neglucidice, și anume proteine, lipide, piruvat, lactat. Glicogenoliza reprezintă liza glicogenului stocat, până la glucoză. Sediile principale ale glicogenolizei sunt hepatocitele (din ficat) și miocitele (din mușchi). Atunci când există o tendință de scădere a glicemiei, primul mecanism care intervine pentru a o menține în limite normale este glicogenoliza, prin care se poate menține glicemia timp de 8-12 ore de post, până la o epuizare a rezervelor de glicogen. Ulterior, va interveni gluconeogeneza, pentru a menține euglicemia în continuare.[2]

Cel mai frecvent, hipoglicemiile apar prin administrare exogenă de insulină la persoanele cu diabet zaharat (mai ales tip 1), dar ele pot apărea și în variate alte circumstanțe endogene sau exogene.

22.1.3. Clasificare

Clasificarea hipoglicemiilor se realizează ținând cont de diferite criterii, în special de severitate și de etiologie.

Clasificarea în funcție de severitate, cea mai frecvent utilizată în practică, este cea propusă de Asociația Americană de Diabet, care recunoaște trei grade de severitate:[4]

- Hipoglicemia ușoară (treapta I), în care valoarea glicemiei este de 54-70 mg/dL și se pot instala semnele și simptomele determinate de creșterea nivelului seric al catecolaminelor (a căror secreție este stimulată de hipoglicemie), și anume tremurături, tahicardie, palpitații, iritabilitate, transpirații reci, și de stimularea vagală (reflexă după creșterea secreției de catecolamine), reprezentate de senzație de foame, jenă epigastrică, transpirații;
- Hipoglicemia moderată (treapta a II-a), în care glicemia este sub 54 mg/dL și se adaugă semnele și simptomele de suferință a sistemului nervos central (neuroglicopenice) și anume tulburări de atenție și de concentrare, oboseală, cefalee, vedere în ceață, diplopie, confuzie;
- Hipoglicemia severă (treapta a III-a), care nu se definește printr-o valoare prag a glicemiei, ci prin faptul că pacientul nu se poate trata singur și necesită intervenția unei alte persoane pentru tratament. Manifestările clinice includ agitație de diverse grade, convulsii, deficit motor, prezența semnului Babinski, simptome ce pot mima un accident vascular cerebral, dar care se remit după corectarea glicemiei. Dacă nu se intervine, hipoglicemia poate evolua către comă și chiar deces.

Clasificarea hipoglicemiilor în funcție de etiologie este extrem de complexă, având în vedere multiplele cauze care pot duce la apariția acestora.

În primul rând, este vorba de a diferenția hipoglicemiile exogene de cele endogene.

Hipoglicemiile exogene sunt acele hipoglicemii în care agentul etiologic este exterior organismului. Acestea pot fi:[5]

- Iatrogene: apărute după administrarea medicamentelor care au ca efect advers apariția hipoglicemiilor; cel mai frecvent sunt cauzate de insulină și de medicamentele care cresc secreția de insulină (sulfonilureice, meglitidine), dar și alte medicamente pot fi implicate în apariția hipoglicemiilor (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, fluorochinolone, analgetice);
- Post consum de alcool: după consumul unei cantități mari de alcool, ficatul nu poate furniza o cantitate suficientă de glucoză pentru menținerea glicemiei în perioadele interprandiale, din cauza faptului că alcoolul inhibă gluconeogeneza; glicogenoliza nu este afectată. În general, hipoglicemia în această situație apare după mai multe zile de consum de alcool, după ce rezervele de glicogen sunt consumate;[2]
- Factitia: hipoglicemia autoindusă de pacient prin administrarea voluntară de medicație hipoglicemiantă, în scopul, de obicei, al atragerii atenției (sindromul Münchhausen).

Hipoglicemiile endogene sunt acele hipoglicemii în care mecanismul etiopatogenic recunoaște o cauză care ține de organism. La rândul lor, ele pot fi clasificate în funcționale și organice.[5,6]

Hipoglicemiile endogene funcționale sau reactive sunt, de regulă, ușoare sau moderate și apar printr-o secreție de insulină disproporționată ca moment și/sau cantitate în raport cu aportul de glucide. Ele pot fi împărțite în:[5,6]

- Hipoglicemii funcționale (reactive) precoce: apar la scurt timp (<3 ore, de obicei la 1-2 ore) după administrarea unei mese cu glucide rapid absorbabile și pot fi:
- idiopatice (majoritatea);
- determinate de intoleranța ereditară la fructoză sau galactoză;
- apărute după diferite tipuri de intervenții chirurgicale pe tubul digestiv, inclusiv după chirurgie metabolică, mecanismul lor fiind complex;
- Hipoglicemii funcționale tardive: apar la peste 3 ore (de obicei, 3-5 ore) după administrarea unei mese cu glucide rapid absorbabile și pot preceda, uneori, diagnosticul diabetului zaharat,

mecanismul lor constând din întârzierea secreției de insulină față de momentul aportului de glucide.

Hipoglicemiile endogene organice sunt, de regulă, hipoglicemii de severitate variată, inclusiv severe, aceasta fiind o caracteristică importantă de diferențiere față de cele funcționale. Cauzele cele mai frecvente de hipoglicemii organice pot fi grupate astfel:[5,6]

- Prin hipersecreție de insulină: insulinom (tumoră pancreatică, cu proliferarea celulelor beta), nesidioblastoză (proliferare difuză a celulelor beta pancreatice);
- Prin secreție de substanțe insulin-like de către tumori extrapancreatice cu diverse localizări;
- Prin reducerea gluconeogenezei: în insuficiențe grave de organ, cel mai frecvent ficat, rinichi, inimă (prin stază hepatică), în malnutriție (unde apare și o scădere a depozitelor de glicogen);
- Prin deficit de secreție a hormonilor de contrareglare: în diverse afecțiuni endocrine, cum sunt insuficiența panhipofizară, hipotiroidia, deficite izolate de secreție de glucagon, hormon de creștere, cortizol;
- Prin consum crescut de glucoză, scăderea producției hepatice de glucoză și creșterea secreției de insulină generată de citokinele proinflamatorii: în stări septice severe;
- Prin apariția de autoanticorpi anti insulină: acești anticorpi, cauzați de triggeri necunoscuți, fixează insulină secretată și o eliberează brusc, ducând la apariția unei hipoglicemii.

Hipoglicemiile endogene pot fi clasificate și în funcție de intervenția sau nu a insulinei în mecanismul lor de producere. Astfel, se deosebesc hipoglicemii:

- Mediate de insulină: hipoglicemii funcționale, insulinom, nesidioblastoză, hipoglicemie autoimună prin autoanticorpi anti insulină;
- Nemediate de insulină: insuficiențe de organ, glicogenoze, deficitul secreției hormonilor de contrareglare, malnutriție.

O altă clasificare a hipoglicemiilor este cea care ține cont de intervalul dintre ultima masă și hipoglicemie. Astfel, se deosebesc următoarele tipuri:[3]

- Hipoglicemiile pe nemâncate (à jeun), care apar la peste 5 ore de la ultima masă, și pot fi clasificate, la rândul lor, astfel:
- cu insulinemie crescută: sunt, de obicei, cauzate de insulinom, administrare de insulină exogenă, secretagoge de insulină sau de alte medicamente ce pot scădea glicemia;
- cu insulinemie normală: sunt cauzate de glicogenoze, insuficiențe de organ, exercițiu fizic prelungit, consum crescut de alcool, malnutriție;
- Hipoglicemii postprandiale, care apar la o distanță mai mică de 5 ore de la ultima masă și care pot fi cauzate de chirurgie metabolică, intoleranță ereditară la fructoză, nesidioblastoză (uneori) sau pot fi funcționale idiopatice.

Uneori, se folosește și clasificarea hipoglicemiilor în funcție de vârsta de apariție. Astfel, se deosebesc două categorii:

- Hipoglicemiile neonatale persistente, care pot avea drept cauză diverse boli congenitale: hiperinsulinismul congenital, sindromul Beckwith-Widemann[7], hipopituitarismul congenital, hiperplazia adrenală congenitală, hipotiroidismul, tulburările înnăscute de metabolism (leucinoză, glicogenoze, intoleranță ereditară la fructoză, galactozemie, tulburări ale enzimelor implicate în gluconeogeneză, tulburări ale beta oxidării acizilor grași etc.);[8]
- Hipoglicemiile care apar la adulți și sunt reprezentate de toate celelalte tipuri.

Bibliografie:

1. Cryer P. Glucose homeostasis and hypoglycemia. In: Kronenberg H, Melmed, S, Polonsky K, Larsen P, editors, Williams textbook of endocrinology, 11th ed. Saunders, Elsevier Inc, Philadelphia; 2008. p. 1503–33.

2. Mathew P, Thoppil D. Hypoglycemia. [Updated 2022 Dec 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-.Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534841/.

3. Desimone ME, Weinstock RS. Hypoglycemia. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279137/.

4. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025 January 1; 48 (Supplement_1):S128–S145. https://doi.org/10.2337/dc25-S006.

5. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al; Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Mar; 94(3):709–28. doi: 10.1210/jc.2008-1410.

6. Paluchamy T. Hypoglycemia: Essential Clinical Guidelines, Journal: Blood Glucose Levels. IntechOpen; 2020. http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.86994.

7. Wang KH, Kupa J, Duffy KA, Kalish JM. Diagnosis and Management of Beckwith-Wiedemann Syndrome. Front Pediatr. 2020 Jan 21; 7:562. doi: 10.3389/fped. 2019.00562.

8. Thompson-Branch A, Havranek T. Neonatal Hypoglycemia. Pediatr Rev. 2017 Apr; 38(4):147–57. doi: 10.1542/pir.2016-0063.

Capitolul 22.2. Tablou clinic, complicații și consecințe

Bianca Anamaria Herlaș

22.2.1. Tablou clinic

Hipoglicemia este definită de triada lui Whipple, ce se caracterizează prin prezența simptomelor sugestive pentru hipoglicemie, concentrația plasmatică scăzută a glucozei (sub 70 mg/dL) și dispariția simptomatologiei după ce nivelul glicemiei crește prin tratament specific.[1]

Semnele și simptomele hipoglicemiei apar în funcție de valoarea glicemiei, de rapiditatea instalării și pot varia de la o persoană la alta. Persoanele cu valori glicemice în mod constant crescute, peste 200 mg/dL, pot resimți simptome de hipoglicemie când glicemia scade brusc la 100-120 mg/dL, iar o persoană sănătoasă, cu glicemii normale, poate să nu prezinte simptome chiar dacă glicemia scade lent sub 70 mg/dL. În plus, pacienții cu o durată lungă de evoluție a diabetului zaharat tip 1 pot prezenta lipsa simptomelor de alarmă pentru hipoglicemie, adică un răspuns adrenergic diminuat la hipoglicemie.[1]

Simptomele hipoglicemiei apar ca urmare a consecințelor acesteia. În primul rând, dat fiind faptul că neuronii folosesc predominant glucoza ca substrat energetic, scăderea glicemiei este percepută de organism ca un potențial pericol, ceea ce determină intervenția unui mecanism de apărare care are ca scop restabilirea glicemiei și se manifestă prin secreția de hormoni de contrareglare a insulinei, în special catecolamine, ceea ce duce la apariția simptomelor adrenergice. Stimularea secreției de catecolamine va duce la stimularea parasimpaticului, ceea ce va determina simptomele colinergice. Dacă glicemia nu se normalizează, se instalează suferința sistemului nervos central, lipsit de substratul său nutritiv (glucoza), ceea ce va determina simptomele neuroglicopenice.

Activarea sistemului nervos simpatic eliberează catecolamine (norepinefrină și epinefrină) din glandele medulosuprarenale, ceea ce va avea drept consecință apariția semnelor și simptomelor care „alarmează” pacientul, și anume: tremurături, transpirații reci, palpitații, tahicardie, paloare (prin vasoconstricție periferică), midriază, xerostomie, iritabilitate, agitație.

Activarea sistemului nervos parasimpatic determină eliberarea de acetilcolină din terminațiile nervoase. Simptomele mediate colinergic includ senzația de foame, disconfortul epigastric și transpirațiile.[1]

Semnele și simptomele date de activarea sistemului nervos sunt primele care apar în hipoglicemiile ușoare și alertează pacientul asupra scăderii glicemiei. Dacă nu se intervine și nu se restabilește nivelul acesteia vor apărea, ca apanaj al unei hipoglicemii moderate, semnele și simptomele de suferință a sistemului nervos central (neuroglicopenice).

Semnele și simptomele neuroglicopenice apar ca urmare a deprivării celulelor cerebrale de glucoză și sunt reprezentate inițial de tulburări ale atenției și memoriei, dificultăți de concentrare, oboseală, cefalee, diplopie, ulterior pot apărea deficite motorii ce pot mima un accident vascular cerebral (dar se remit după normalizarea glicemiei), semn Babinski pozitiv, confuzie, stare de somnolență, comportament bizar, tulburări de vorbire, ataxie, iar, dacă nu se intervine, poate apărea coma și chiar decesul.[2,3]

Este de notat că frecvența cardiacă și tensiunea arterială cresc, de regulă, în timpul unei hipoglicemii, dar pot fi și normale la persoanele care prezintă episoade repetate de hipoglicemie.

În cazul în care hipoglicemia apare în cursul nopții, fără ca pacientul să se trezească, simptomele pot fi reprezentate de coșmaruri, transpirații, senzație de oboseală sau de iritabilitate la trezire. Dacă hipoglicemia nu este suficient de marcată încât să trezească pacientul din somn, efectele ei pot fi resimțite a doua zi și prin dificultăți de concentrare și o stare de indispoziție.[4]

22.2.2. Complicații și consecințe

Hipoglicemia, pe lângă semnele și simptomele pe care le prezintă, mai implică o serie de posibile consecințe și complicații, atât pe termen scurt, cât și pe termen lung. Acestea sunt determinate, pe de o parte, de reacția organismului la hipoglicemie (cu stimularea simpaticului) și de lipsa aportului de glucoză la celulele nervoase, și pe altă parte, de anxietatea pe care o hipoglicemie, cu tabloul ei clinic impresionant, o determină.

În ceea ce privește ***consecințele imediate***, trebuie spus că hipoglicemia este considerată un factor de risc cardiovascular, având în vedere creșterea secreției de catecolamine, a frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale, ceea ce va duce la creșterea consumului de oxigen al miocardului și la riscul unui eveniment coronarian acut. În plus, există riscul apariției diverselor aritmii. Acesta este și unul dintre motivele pentru care ghidurile de tratament al diabetului zaharat recomandă ținte mai permisive ale valorilor glicemice la pacienții vârstnici și cu boli cardiovasculare.[3]

Un alt aspect legat de consecințele imediate este reprezentat de riscul de deces pe care îl comportă o hipoglicemie nerecunoscută și netratată. Prin secreția hormonilor de contrareglare organismul induce creșterea glicemiei, prin eliberare de glucoză din ficat, prin glicogenoliză hepatică (indusă de glucagon) și, ulterior, prin gluconeogeneză și, dacă hipoglicemia durează mai mult timp, chiar prin glicogenoliză musculară. În cazul în care aceste mecanisme nu reușesc să normalizeze glicemia (hipoglicemii organice, consum de alcool, administrarea unei doze foarte mari de medicamente hipoglicemiante) și nu se intervine, deprivarea de glucoză de lungă durată a creierului va determina afectarea ireversibilă a acestuia, inițial a neuronilor scoarței cerebrale, și poate apărea decerebrarea, coma sau chiar decesul.[5]

O altă consecință a hipoglicemiei este faptul că ea determină disfuncție endotelială, răspuns inflamator și induce o coagulopatie, care se poate menține mai multe zile.[6]

În ceea ce privește ***complicațiile pe termen lung***, există mai multe aspecte de menționat.

În primul rând, episoade repetate de hipoglicemie în care celulele nervoase sunt lipsite de substrat nutritiv, duc, în timp, la afectarea funcției cognitive, cu creșterea riscului de demență.

În al doilea rând, frecvența mare a episoadelor de hipoglicemie, endogene sau exogene, afectează calitatea vieții pacienților prin mai multe căi. Hipoglicemia poate provoca anxietate, ceea ce reduce calitatea vieții pacientului. În plus, în cazul hipoglicemiilor exogene apărute la pacienții cu diabet zaharat, anxietatea poate contribui la lipsa complianței la tratament și poate afecta calitatea îngrjirii bolii.

Hipoglicemiile repetate pot duce și la creștere în greutate, prin hiperfagia compensatorie pe care o practică pacientul pentru a evita apariția unor noi episoade de hipoglicemie (atât în cazul celor exogene, cât și a celor endogene).

O altă consecință posibilă a episoadelor repetate de hipoglicemie, în special în cazul celor exogene, determinate de administrarea de insulină la pacienții cu diabet zaharat tip 1 cu durată lungă de evoluție, este dispariția în timp a semnelor de alarmă pentru hipoglicemii, în special a celor adrenergice, ceea ce va determina scăderea glicemiei la valori mai mici, pentru că pacientul nu sesizează la timp că are hipoglicemie. Ca urmare, vor apărea semnele neuroglicopenice și, uneori, chiar coma, pentru că pacientul nu s-a putut trata la timp.[7]

Un alt aspect important la pacienții cu diabet zaharat, în special tip 1, este faptul că hipoglicemiile pot agrava retinopatia.[8]

Bibliografie:

1. Paluchamy T. Hypoglycemia: Essential Clinical Guidelines, Journal: Blood Glucose Levels. IntechOpen; 2020. http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.86994.
2. Cryer P. Glucose homeostasis and hypoglycemia. In: Kronenberg H, Melmed, S, Polonsky K, Larsen P, editors, Williams textbook of endocrinology, 11th ed. Saunders, Elsevier Inc, Philadelphia; 2008. p. 1503–33.
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025 January 1; 48 (Supplement_1):S128–S145. https://doi.org/10.2337/dc25-S006.
4. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Low blood glucose (hypoglycemia). July 2021. Available at: https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/preventing-problems/low-blood-glucose-hypoglycemia.
5. Butterworth RF. Hypoglycemic Encephalopathy. In: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, et al., editors. Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects. 6th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28273/.
6. Amiel SA. The consequences of hypoglycaemia. Diabetologia. 2021 May; 64(5):963–70. doi: 10.1007/s00125-020-05366-3.
7. McCrimmon RJ. Consequences of recurrent hypoglycaemia on brain function in diabetes. Diabetologia. 2021 May; 64:971–7. https://doi.org/10.1007/s00125-020-05369-0.
8. Tysoe O. Hypoglycaemia exacerbates diabetic retinopathy via HIF accumulation. Nat Rev Endocrinol. 2025 May; 21:396. https://doi.org/10.1038/s41574-025-01136-6.

Capitolul 22.3. Diagnosticul etiologic al hipoglicemiilor

Bianca Anamaria Herlaș

Diagnosticul etiologic al hipoglicemiilor se referă la identificarea unui eventual factor exogen cauzal sau la diagnosticarea afecțiunii care determină hipoglicemiile endogene.

22.3.1. Anamneză și examen clinic

Primul pas în diagnosticul etiologic al hipoglicemiilor îl reprezintă o anamneză corectă și amănunțită care trebuie să ofere relații despre:[1]

- afecțiunile cunoscute, inclusiv psihiatrice;
- intervențiile chirurgicale, în special pe tractul digestiv;
- medicamentele administrate, inclusiv suplimentele;
- consumul de alcool și de droguri;
- istoricul familial de diabet zaharat sau de neoplazie endocrină multiplă;
- modificările neintenționate ale greutății corporale;
- simptomele pe care le prezintă pacientul;
- aspectele specifice legate de hipoglicemii: circumstanțele de apariție, intervalul dintre masă și hipoglicemii, relația cu efortul fizic, simptomele prezentate, severitatea episoadelor, modalitatea de remitere a acestora.

  În cazul pacienților cu diabet zaharat, este obligatorie colectarea datelor despre:
- dozele tuturor medicamentelor;
- eventualele erori de dozare sau de administrare;
- modificările dietei sau ale efortului fizic;
- statusul funcției hepatice și renale.

În cazul în care nu se identifică o cauză exogenă pentru hipoglicemii, este necesară identificarea etiologiei hipoglicemiilor endogene. Pentru aceasta, pe lângă anamneză, este necesar și un examen fizic amănunțit, care poate releva eventuale semne sugestive pentru anumite afecțiuni.

22.3.2. Investigații biologice

Etapa următoare în diagnosticul hipoglicemiilor este reprezentată de efectuarea diverselor analize biologice care să evalueze caracteristicile hipoglicemiei și să conducă, în final, la diagnosticul etiologic.

1. **Măsurarea glicemiei, pentru diagnosticul de certitudine al hipoglicemiei**

   Glicemia se măsoară în prezența simptomelor de hipoglicemie, o valoare a acesteia în plasma venoasă de sub 70 mg/dL certifică diagnosticul.
2. **Identificarea unor potențiale afecțiuni care să determine hipoglicemie**

   Se efectuează un bilanț biologic, care să cuprindă funcția renală, funcția hepatică, funcția glandelor endocrine (tiroidă, suprarenală, hipofiză), prezența unor neoplazii, și care să identifice unele eventuale afecțiuni ce pot determina hipoglicemii.
3. **Dozarea parametrilor direct implicați în reglarea glicemiei**

   Cele mai importante investigații sunt cele care se referă la secreția de insulină a celulelor beta pancreatice și efectuarea cărora poate da relații asupra mecanismului fiziopatologic al hipoglicemiilor și poate diferența între hipoglicemiile mediate și cele nemediate de insulină. Astfel, se măsoară nivelul seric al insulinei, peptidului C și proinsulinei, preferabil în cursul unui episod de hipoglicemie.[2] În tabelul 22.3.1. sunt prezentate valorile diferiților parametri biologici în cele mai frecvente cauze de hipoglicemie.

Tabelul 22.3.1. Investigații biologice în diferite tipuri de hipoglicemie[3,4]

Insulină	Peptid C	Proinsulină	Anticorpi anti insulină	Diagnostic etiologic
↑↑	↓ / normal	↓	-	Insulină exogenă
↑	↑	↑	-	Secretagoge (sulfonilureice, meglitidine)
↑	↑	↑	-	Insulinom
↑ / ↑↑	↑ / normal	↑ / normal	+	Hipoglicemie autoimună (sindrom insulinic autoimun)

Pe baza acestor parametri, se pot aplica diverse formule de calcul care stabilesc relații între nivelul glicemiei, insulinemiei și al peptidului C și care ajută la elucidarea diagnosticului etiologic al hipoglicemiilor. Este de menționat că aceste formule de calcul presupun prezența unei hipoglicemii, adică a unei valori a glicemiei de sub 70 mg/dL, în caz contrar, ele își pierd utilitatea.

Tabelul 22.3.2. Evaluarea parametrilor implicați în reglarea glicemiei[5,6]

Indicele de eliberare a insulinei Insulină (µU/mL)/ Glicemie (mg/dL)	Raportul insulină / glicemie Insulină (µU/mL) x 100 / [Glicemie (mg/dL) – 30]	Raportul molar insulină / peptid C Insulină (pmol/L) / Peptid C (pmol/L)	Diagnosticul etiologic
<0,3	<30	<1	Normal
De obicei <0,3	50-200	<1	Hipoglicemie funcțională
>0,4 (chiar >1)	>200	<1	Insulinom
Variabil	Variabil	>1	Hipoglicemie autoimună

4. Determinarea beta-hidroxibutiratutului

Beta-hidroxibutiratul este o substanță din categoria corpilor cetonici care se produce în organism prin beta-oxidarea acizilor grași în condițiile în care creierul este lipsit de glucoză, pentru a fi utilizat ca substrat energetic alternativ de către celula nervoasă. Pentru elucidarea etiologiei unei hipoglicemii, uneori este utilă și determinarea nivelului seric al acestuia. În hipoglicemiile mediate de insulină, beta-hidroxibutiratul se menține în limite normale sau ușor crescut (<2,7 mmol/L), prin inhibarea cetogenezei de către insulină. El este crescut în hipoglicemiile determinate de malnutriție, stări septice, consum exagerat de alcool.[2]

5. Testul de toleranță la glucoză orală

În situația în care investigațiile biologice ante-menționate nu sunt concludente, se poate efectua testul de toleranță la glucoză orală, cu 75 g de glucoză, cu măsurarea glicemiei din 30 în 30 de minute, timp de 5 ore, și cu determinarea nivelului seric al insulinei și al peptidului C în cazul apariției unei hipoglicemii.[2] Utilizarea formulelor de calcul din tabelul 22.3.2. și a datelor din tabelul 22.3.1. permite încadrarea etiologică a hipoglicemiilor provocate cu ajutorul testului de toleranță la glucoză orală. Momentul apariției hipoglicemiei poate fi precoce (în primele 3 ore) sau tardiv (după 3 ore) de la administrarea glucozei. Hipoglicemiile precoce sunt mai frecvent funcționale idiopatice, iar cele care apar la distanță mai mare de masă sunt mai frecvent organice.

6. Dozarea HbA1c

În general, la pacienții cu hipoglicemii, valoarea HbA_{1c} este scăzută. Determinarea acestui parametru nu oferă relații esențiale în ceea ce privește diagnosticul etiologic al hipoglicemiilor.[5]

7. Proba postului prelungit

O altă metodă de diagnostic etiologic al hipoglicemiilor o reprezintă postul supravegheat de 72 ore, considerat de anumiți autori drept standardul de aur pentru evaluarea acestora. El se efectuează, de regulă, în condiții de spitalizare și constă din instituirea postului în timpul căruia este permis doar consumul băuturilor necalorigene (și fără cofeină). Testul se derulează până apar simptome de

hipoglicemie, confirmate prin măsurarea glicemiei, și se întrerupe după confirmarea hipoglicemiei. În momentul apariției acesteia, se vor doza insulinemia, proinsulinemia și nivelul seric al peptidului C. Aceste valori vor fi interpretate conform celor expuse în tabelele 22.3.1. și 22.3.2. În cazul pacienților cu insulinom, de obicei, testul nu poate fi continuat pentru mai mult de 12-24 de ore din cauza apariției hipoglicemiei, rar acestea apar doar după 48 de ore. În timpul acestei probe, glicemia se monitorizată regulat, la 1-2 ore.[5,7,8]

8. **Dozarea anticorpilor anti insulină tip IgG**

În cazul suspiciunii de sindrom insulinic autoimun (boala Hirata), se determină autoanticorpii anti insulină tip IgG.[3,4]

9. **Testul cu glucagon**

Un alt test care poate fi util în diagnosticul etiologic al hipoglicemiilor îl reprezintă testul cu glucagon. Utilitatea principală a acestuia constă din faptul că permite diferențierea hipoglicemiei determinată de un insulinom de cea determinată de o afecțiune hepatică. Testul se efectuează prin administrarea intramusculară a 1 mg de glucagon și prin monitorizarea ulterioară a glicemiei și a insulinemiei. Creșteri ale glicemiei (cu >25 mg/dL) și ale insulinemiei sunt sugestive pentru o hipoglicemie hiperinsulinemică.[8]

22.3.3. Investigații imagistice

Dacă evaluarea pacientului cu hipoglicemie ridică suspiciunea unui insulinom, sunt necesare investigații imagistice pentru a decala această tumoră, utile fiind: tomografia computerizată a abdomenului cu substanță de contrast, rezonanța magnetică nucleară a abdomenului cu substanță de contrast, eco-endoscopia. Aceste investigații permit localizarea tumorii și evaluarea oportunității unei intervenții chirurgicale.

Investigațiile imagistice sunt necesare și în cazul în care se suspectează secreția de substanțe insulin-like dintr-o tumoră extrapancreatică drept cauză a hipoglicemiilor.

Bibliografie:

1. Mathew P, Thoppil D. Hypoglycemia. [Updated 2022 Dec 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-.Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534841/.
2. Rayas MS, Salehi M. Non-Diabetic Hypoglycemia. [Updated 2024 Jan 27]. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK355894/.
3. Cryer PE. Glucose homeostasis and hypoglycemia. In: Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, et al, editors. Williams textbook of endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. p. 1503–33.
4. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009 Mar; 94(3):709–28. https://doi.org/10.1210/jc.2008-1410.
5. Șerban V, Sima A, Popa G. Hipoglicemiile endogene. In: Șerban V, editor. Tratat Român de Boli Metabolice, vol. 2, Editura Brumar Timișoara; 2011. p. 189–99.
6. Cappellani D, Macchia E, Falorni A, Marchetti P. Insulin Autoimmune Syndrome (Hirata Disease): A Comprehensive Review Fifty Years After Its First Description. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020 Apr 1; 13:963–78. doi: 10.2147/DMSO.S219438.
7. Martens P, Tits J. Approach to the patient with spontaneous hypoglycemia. European Journal of Internal Medicine. 2014 June; 25(5):415–21. doi:10.1016/j.ejim.2014.02.011.

8. Desimone ME, Weinstock RS. Hypoglycemia. [Updated 2018 May 5]. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK279137/.

Capitolul 22.4. Hipoglicemiile exogene

Bianca Anamaria Herlaș

Hipoglicemile exogene se caracterizează prin faptul că sunt induse de un agent cauzator extern organismului. Cea mai frecventă cauză a hipoglicemiilor exogene este reprezentată de tratamentul antihiperglicemiant administrat pacienților cu diabet zaharat, în special insulina, dar și secretagogele de insulină (sulfonilureice, meglitidine).

22.4.1. Hipoglicemiile iatrogene post administrare de medicație antihiperglicemiantă

Administrarea insulinei are ca efect advers cunoscut riscul de hipoglicemie. Acesta este mai mare la pacienții cu regimuri de insulină tip bazal-bolus și în special la cei cu diabet zaharat tip 1, când administrarea insulinei exogene trebuie să compenseze lipsa secreției pancreatice.

Există și alte clase de medicamente utilizate în tratamentul diabetului zaharat tip 2 care comportă risc de hipoglicemie, și anume acele medicamente care au ca acțiune creșterea secreției de insulină la nivelul celulelor beta pancreatice. Cel mai mare risc este asociat cu clasa sulfonilureicelor, urmat de clasa meglitinidelor. Având în vedere durata mai scurtă de acțiune a acestei din urmă clase, riscul de hipoglicemie este, teoretic, mai mic, dacă se respectă regula de a nu administra medicația din clasa respectivă decât atunci când pacientul se alimentează. În cazul sulfonilureicelor, efectul hipoglicemiant are o intensitate mai mare și o durată mai lungă, ca urmare și riscul de hipoglicemie este mai crescut.[1]

Conform Asociației Americane de Diabet, există anumiți factori de risc pentru hipoglicemie, dintre care unii sunt considerați a fi majori.[2]

Factorii de risc majori pot ține de anumite aspecte clinico-biologice, și anume:[2]

- istoric de hipoglicemii recente (în ultimele 3-6 luni), de treapta a doua sau a treia (moderate sau severe);
- tratament intensiv cu insulină (în regim bazal-bolus sau cu pompă de insulină);
- tratament cu secretagoge de insulină sau cu asociere de secretagoge și insulină;
- lipsa semnelor de alarmă pentru hipoglicemii;
- boala cronică de rinichi în stadiul final;
- afectarea funcției cognitive sau demență.

Există și factori de risc majori care țin de aspecte sociale, culturale și economice:[2]

- nivel socio-economic scăzut;
- acces inadecvat la mâncare;
- post religios sau cultural.

În afara factorilor de risc majori, mai există și o altă serie de factori care cresc riscul de hipoglicemie:[2]

- episoade frecvente de hipoglicemii ușoare (treapta întâi);
- tratament cu insulină în regim bazal;
- vârstă ≥75 de ani;
- sex feminin;
- variabilitate glicemică crescută;
- polipragmazie;
- boală cardiovasculară;
- boală cronică de rinichi (RFGe <60 mL/min/1,73 m^2 sau albuminurie);

- neuropatie;
- retinopatie;
- tulburare depresivă majoră;
- afecțiune mintală severă;
- nivel scăzut de educație medicală;
- abuz de alcool sau de droguri.

Diagnosticul hipoglicemiei se face pe baza simptomelor specifice și se confirmă prin determinarea glicemiei, de regulă cu glucometrul sau cu sistemul de monitorizare glicemică continuă.

Dacă, în mod obișnuit, pe parcursul zilei, simptomele alarmează pacientul, hipoglicemiile nocturne pot trece neobservate. Pacientul poate prezenta la trezire amintirea unui coșmar, poate fi transpirat sau obosit. În plus, uneori este posibil ca glicemia de dimineață să fie foarte crescută, iar evaluarea curbei glicemice nocturne să releve o hipoglicemie, de regulă, în jurul orelor 2-3 dimineața. Creșterea glicemiei ca reacție la hipoglicemie, prin descărcarea de glucoză din ficat, sub acțiunea hormonilor de contrareglare (glucagon, catecolamine, cortizol, hormon de creștere) poartă numele de fenomen Somogy.[3]

Pentru o evaluare completă și posibilitatea instituirii unei atitudini terapeutice optime, este necesară o anamneză corectă și amănunțită, care să evalueze momentul hipoglicemiilor, relația cu doza de insulină sau a celorlalte medicamente incriminate, cu efortul fizic și cu aportul de glucide (sau cu lipsa acestuia), eventuale circumstanțe de apariție specifice. Este, de asemenea, important de a confirma hipoglicemia prin măsurarea glicemiei (cu glucometrul, din plasmă venoasă, cu sistemul de monitorizare glicemică continuă), deoarece există și posibilitatea ca pacienții cu control glicemic precar să aibă simptome sugestive pentru hipoglicemie la valori normale ale glicemiei.[2]

În cazul insulinoterapiei, momentul apariției hipoglicemiei poate oferi informații despre priza de insulină responsabilă, astfel încât să se poată efectua ajustarea adecvată a schemei de tratament.

Este de menționat faptul că hipoglicemiile ușoare sunt, practic, inerente la un pacient cu diabet zaharat tip 1, cu toate că utilizarea tehnologiei moderne în diabet (sistemele de monitorizare glicemică continuă, pompele augmentate cu senzori de insulină) a redus mult frecvența hipoglicemiilor. Este extrem de important ca un pacient cu diabet zaharat să primească educație medicală specifică în ceea ce privește prevenția, recunoașterea și managementul hipoglicemiilor.[2]

Tratamentul hipoglicemiilor este bine standardizat. Prima măsură terapeutică, atunci când apar simptomele de hipoglicemie (și nu se poate confirma prin măsurarea glicemiei) sau când glicemia scade sub 70 mg/dL este de a ingera glucide cu absorbție rapidă, în general 15 g sunt suficiente. Dacă simptomele persistă, se reia administrarea. Dacă simptomele se remit, se monitorizează glicemia peste 15 minute și se repetă ingestia de glucide cu absorbție rapidă (15 g) dacă valoarea nu este peste 70 mg/dL. Glucidele cu absorbție rapidă recomandate sunt: glucoza, băuturile răcoritoare cu zahăr, zahărul, mierea. Nu se recomandă administrarea de glucide din alimente combinate, din cauza faptului că lipidele întârzie absorbția glucidelor și proteinele determină creșterea secreției de insulină.[4] După remiterea hipoglicemiei, dacă acțiunea factorului care a determinat-o (insulină prandială, premixată sau bazală, secretagog de insulină) persistă în continuare, se recomandă ingerarea de glucide cu absorbție lentă (15-20 g), pentru a nu reapărea hipoglicemia.

În cazul hipoglicemiilor severe care necesită intervenția personalului medical, se preferă administrarea de glucoză intravenos (glucoza 33%), inițial 3-4 fiole (30-40 g glucoză), ulterior se continuă administrarea până ce pacientul își revine.

Mai trebuie menționat și faptul că hipoglicemiile apărute după administrarea secretagogelor poate fi periculoasă, pentru că acțiunea acestora poate dura până la 24 de ore și în acest timp sunt necesare monitorizarea glicemiei și administrarea continuă de glucide. În plus, în această situație este

recomandată reevaluarea schemei terapeutice, ca urmare, pacienții ar trebui adresați unui serviciu de specialitate.

Un alt mijloc terapeutic pentru hipoglicemiile la pacienții cu diabet zaharat este reprezentat de glucagon. Toți pacienții cu diabet zaharat tip 1 ar trebui să aibă glucagon la îndemână, astfel încât acesta să poată fi folosit de ei înșiși sau de aparținători, în cazul hipoglicemiilor severe. Glucagonul există în varianta de administrare intramusculară, într-o seringă cu o doză unică, ușor de administrat, și în variantă cu administrare intranazală, și mai simplu de utilizat.[5]

Anamneza legată de apariția hipoglicemiilor și educația referitoare la prevenția și managementul hipoglicemiilor trebuie reluate la fiecare vizită.[2]

Este foarte importat ca pacientul să înțeleagă faptul că hipoglicemiile ușoare nu sunt periculoase per se, că recunoscute și tratate prompt, ele se remit fără sechele. Uneori, frica de hipoglicemii duce la lipsa de complianță a pacientului în ceea ce privește atingerea țintelor terapeutice. Desigur, aceste ținte terapeutice trebuie adaptate individualizat vârstei și particularităților fiecărui pacient în parte. Pentru pacienții cu lipsa simptomelor de alarmă pentru hipoglicemii (lipsa semnelor adrenergice) există diferite tipuri de programe care să îi ajute în perceperea rapidă a simptomelor neuroglicopenice, pentru a putea interveni la timp în combaterea hipoglicemiei.[6]

22.4.2. Hipoglicemii iatrogene determinate de medicamente care nu sunt utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat

Unele medicamente utilizate în practică pentru tratamentul diverselor afecțiuni comportă un risc de hipoglicemie. Dintre aceste medicamente fac parte: inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, beta blocantele (în special, cele neselective), antibioticele din clasa fluorochinolonelor, antiinflamatoarele nesteroidiene (în special, indometacinul), salicilații, opioidele (în special, tramadolul) și sulfonamidele.[7,8]

Efectul hipoglicemiant al acestor medicamente se realizează prin mecanisme diferite:[7]

- Potențarea efectelor insulinei: fluorochinolonele, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, salicilații, beta-blocantele;
- Scăderea răspunsului la hipoglicemie, prin scăderea gluconeogenezei și a secreției de glucagon și prin scăderea intensității unora dintre simptomele adrenergice determinate de hipoglicemie (tahicardia): beta blocantele, în special cele neselective.

  Hipoglicemiile determinate de aceste medicamente apar preponderent pe nemâncate.[8]

22.4.3. Hipoglicemiile exogene determinate de consumul de alcool

Consumul de alcool are o serie de consecințe asupra metabolismului glucidic care depind, printre altele, de cantitatea de alcool consumată, de administrarea concomitentă a unor medicamente antihiperglicemiante, de afecțiunile pacientului. Principalul mecanism prin care consumul unei cantități mari de alcool determină apariția hipoglicemiei, de obicei, pe nemâncate, este reprezentat de faptul că ficatul nu poate furniza o cantitate suficientă de glucoză pentru menținerea glicemiei în perioadele interprandiale, din cauza faptului că alcoolul inhibă gluconeogeneza, glicogenoliza nefiind afectată. În general, hipoglicemia apare după mai multe zile de consum de alcool, după ce rezervele de glicogen sunt consumate.[9]

Hipoglicemiile determinate de alcool apar rar la persoanele sănătoase, ele fiind mai frecvente la persoanele malnutrite, la cei cu consum nociv de alcool (binge drinkers), la copii, la pacienții cu diabet zaharat tratați cu medicație cu risc de hipoglicemie (insulină, secretagoge de insulină), la cei cu boli hepatice, boală Addison, insuficiență hipofizară sau hipertiroidie.[7,10]

Tratamentul constă din administrarea de glucoză pe cale orală sau intravenoasă, în funcție de starea pacientului.

22.4.4. Hipoglicemia factitia

Hipoglicemia factitia este reprezentă de hipoglicemia autoindusă de pacient prin administrarea voluntară de medicație hipoglicemiantă, în scopul, de obicei, al atragerii atenției (sindromul Münchhausen). În general, pacientul nu are indicație medicală pentru administrarea acestor medicamente, acest tip de hipoglicemie fiind deseori apanajul unor boli psihice. Există și posibilitatea ca un pacient cu diabet zaharat să își administreze voluntar sau accidental o doză mai mare din medicația uzuală. Pentru diagnostic, este necesară excluderea altor cauze și demonstrarea existenței în organism a unor substanțe hipoglicemiante exogene.[7,10]

Bibliografie:

1. Silbert R, Salcido-Montenegro A, Rodriguez-Gutierrez R, Katabi A, McCoy RG. Hypoglycemia Among Patients with Type 2 Diabetes: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention Strategies. Curr Diab Rep. 2018 Jun 21; 18(8):53. doi: 10.1007/s11892-018-1018-0.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care 2025 Jan 1; 48 (Supplement_1):S128–S145. https://doi.org/10.2337/dc25-S006.
3. Gerich JE. Glucose Counterregulation and Its Impact on Diabetes Mellitus. Diabetes. 1988 Dec 1; 37(12):1608–17. https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1608.
4. Layman DK, Clifton P, Gannon MC, Krauss RM, Nuttall FQ. Protein in optimal health: heart disease and type 2 diabetes. Am J Clin Nutr. 2008 May; 87(5):1571S-1575S. doi: 10.1093/ajcn/87.5.1571S.
5. Suico JG, Hövelmann U, Zhang S, et al. Glucagon Administration by Nasal and Intramuscular Routes in Adults With Type 1 Diabetes During Insulin-Induced Hypoglycaemia: A Randomised, Open-Label, Crossover Study. Diabetes Ther. 2020 Jul; 11(7):1591–603. doi: 10.1007/s13300-020-00845-7.
6. Amiel SA, Potts L, Goldsmith K, et al. A parallel randomised controlled trial of the Hypoglycaemia Awareness Restoration Programme for adults with type 1 diabetes and problematic hypoglycaemia despite optimised self-care (HARPdoc). Nat Commun. 2022 Apr; 13:2229. https://doi.org/10.1038/s41467-022-29488.
7. Gardner DG, Shoback D, editors. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 10th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018. p. 690–5.
8. Abu-Odeh A, Alnatour D, Fino L. Causes of Hypoglycemia [Internet]. Basics of Hypoglycemia. IntechOpen; 2022. Available from: http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.105061.
9. Mathew P, Thoppil D. Hypoglycemia. [Updated 2022 Dec 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534841/.
10. Mete T, Cesur M. Non-diabetic hypoglycemia. Intercont J Int Med. 2023 Nov; 1(4):94–105. https://doi.org/10.51271/ICJIM-0021.

Capitolul 22.5. Hipoglicemiile endogene funcționale

Bianca Anamaria Herlaș

Hipoglicemiile endogene funcționale sau reactive sunt determinate de o hipersecreție de insulină care apare fără o cauză organică, insulina fiind eliberată disproporționat față de glicemie, fie în ceea ce privește cantitatea, fie în ceea ce privește momentul.

În mod obișnuit, după un aport de glucide, crește secreția de insulină și scade secreția de glucagon, iar când glicemia începe să se reapropie de valoarea preprandială, de limita inferioară a normalului (de obicei, la 80 mg/dL), secreția de insulină scade și crește secreția de glucagon, pentru a stimula producția hepatică de glucoză care va menține glicemia constantă în perioadele interprandiale.

În anumite situații, pot apărea modificări ale acestei secvențe, ceea ce va duce la tulburări ale homeostaziei glucozei.

Atunci când nu se identifică o cauză organică sau exogenă a hipoglicemiilor, vorbim despre hipoglicemiile funcționale sau reactive, care pot fi de mai multe tipuri.

În general, hipoglicemiile funcționale apar după mâncare, la un interval mai scurt (<3 ore) sau mai lung (>3 ore), sunt ușoare sau moderate, foarte rar severe. Determinarea valorilor insulinemiei, nivelului seric al peptidului C, glicemiei și calcularea diferiților parametri ridică suspiciunea unei hipoglicemii funcționale, iar lipsa identificării unei cauze organice va certifica acest diagnostic (Tabelele 22.3.1. și 22.3.2.).

22.5.1. Hipoglicemiile funcționale precoce

Acestea apar la scurt timp (1-2 ore) după administrarea unei mese care conține glucide, în special rapid absorbabile, și pot avea mai multe cauze.

22.5.1.1. Hipoglicemiile funcționale precoce idiopatice

Acestea au drept mecanism de producere următoarele: un răspuns insulinic exagerat, un răspuns întârziat al hormonilor de contrareglare (în special glucagonul), sensibilitate crescută la insulină, creșterea secreției de glucagon like peptide 1, glicozurie renală, defecte în acțiunea glucagonului.[1]

Unii autori incriminează și infecția cu Helicobacter pylori în apariția acestui tip de hipoglicemii.[1]

Simptomele apar cel mai frecvent după mese bogate în glucide rapid absorbabile și sunt, de regulă, ușoare, cu foame, tremurături, transpirații, însoțite de o glicemie mai mică de 70 mg/dL. Diagnosticul se efectuează prin eliminarea unei alte cauze (exogene sau endogene) de hipoglicemie. Tratamentul constă din evitarea consumului de glucide rapid absorbabile sau, cel puțin, de combinarea acestora la aceeași masă cu glucide lent absorbabile și lipide (pentru întârzierea absorbției glucidelor), evitarea meselor foarte bogate și fracționarea alimentației unei zile în mese mai mici și mai frecvente.[1]

22.5.1.2. Hipoglicemiile funcționale precoce determinate de intoleranța ereditară la fructoză

Intoleranța ereditară la fructoză este o boală autozomal recesivă caracterizată prin deficitul de fructozo-1-fosfat aldolază. Boala se manifestă din perioada de copilărie, după începerea diversificării, cu grețuri, vărsături, icter și hipoglicemie. Tratamentul constă din evitarea aportului de glucoză, un diagnostic precoce fiind esențial.[2]

22.5.1.3. Hipoglicemiile funcționale precoce după diferite tipuri de intervenții chirurgicale pe tubul digestiv

Hipoglicemia postprandială este o posibilă complicație a intervențiilor chirurgicale la nivelul tractului gastrointestinal, în special al celor care implică diferite rezecții gastrice și intestinale, inclusiv a intervențiilor de chirurgie metabolică.

Mecanismele fiziopatologice sunt reprezentate de hipersecreția hormonilor increținici, modificări ale cineticii insulinei, tulburări ale reglării secreției altor hormoni (glucagon, grelină), modificări anatomice și fiziologice (accelerarea evacuării gastrice, scăderea timpului de tranzit intestinal etc.). Tratamentul constă din modificări de stil de viață, care să adapteze alimentația astfel încât să se evite episoadele de hipoglicemie.[3]

22.5.2. Hipoglicemiile funcționale tardive

Acestea apar la un interval mai lung, de obicei la 3-5 ore, de la administrarea unei mese cu glucide rapid absorbabile. Uneori, aceste hipoglicemii pot preceda diagnosticul diabetului zaharat tip 2, mecanismul lor constând din întârzierea secreției de insulină față de momentul aportului de glucide.[4]

Există și o altă situație în care apar simptome de hipoglicemie la 3-5 ore după mâncare, dar cu o glicemie normală, probabil printr-o creștere a secreției de catecolamine după mâncare sau printr-o sensibilitate crescută la acestea. Această situație poartă numele de pseudohipoglicemie.[1]

Bibliografie:

1. Ng CL. Hypoglycaemia in nondiabetic patients - an evidence. Aust Fam Physician. 2010 Jun; 39(6):399–404. PMID: 20628679.

2. Hegde VS, Sharman T. Hereditary Fructose Intolerance. [Updated 2023 May 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559102/.

3. Karimi M, Kohandel Gargari O. Postprandial hypoglycemia as a complication of bariatric and metabolic surgery: a comprehensive review of literature. Front Surg. 2024 Nov 1; 11:1449012. doi: 10.3389/fsurg. 2024.1449012.

4. Șerban V, Sima A, Popa G. Hipoglicemiile endogene. În: Șerban V, editor. Tratat Român de Boli Metabolice, vol. 2, Editura Brumar Timișoara; 2011. p. 189–99.

Capitolul 22.6. Hipoglicemiile endogene organice

Bianca Anamaria Herlaș

Hipoglicemiile endogene organice sunt, de regulă, hipoglicemii de severitate variată, inclusiv cu episoade severe, aceasta fiind o caracteristică importantă de diferențiere față de cele endogene funcționale. Clasificarea hipoglicemiilor endogene organice poate fi regăsită în capitolul 22.1.

22.6.1. Hipoglicemii endogene organice prin hipersecreție de insulină

22.6.1.1. Insulinomul

Insulinomul este o tumoră a celulelor beta pancreatice, secretantă de insulină, și reprezintă cauza cea mai frecventă de hipoglicemie organică (1/250.000 pacienți-an).[1] În general, tumora este localizată în pancreas, în orice zonă a acestuia, rareori poate apărea ectopic, pe traiectul tubului digestiv (cel mai frecvent) sau în splină, țesut perisplenic, ligament duodeno-hepatic, ligamentul lui Treitz, ovar, bronhii.[2,3] Majoritatea insulinoamelor (peste 90%) sunt benigne și, de regulă, sunt unice. Aproximativ 10% sunt maligne, cu potențial de a genera determinări secundare, în special hepatice.[3,4]

Insulinomul poate apărea și în cadrul neoplaziilor endocrine multiple, care se caracterizează prin coexistența unor tumori localizate în hipofiză, paratiroidă, pancreas.[1]

Insulinomul este mai frecvent la femei (cu un raport între femei și bărbați de 2/1), vârsta medie de diagnostic fiind de 50 de ani.

În ceea ce privește hipoglicemia din insulinom, ea este determinată de o secreție continuă de insulină, disproporționată față de nivelul glicemiei, ceea ce determină ca hipoglicemia să apară în special la distanță de mâncare (peste 5 ore) și pe nemâncate (à jeun). Valorile glicemice sunt de regulă, mici, sub 40 mg/dL, și pot apărea și episoade de hipoglicemie severă și chiar coma hipoglicemică.[5]

Diagnosticul se efectuează prin determinarea nivelului seric al insulinei, peptidului C și proinsulinei cu ocazia unui episod de hipoglicemie, observându-se valori crescute ale acestora (Tabelul 22.3.1). Determinarea beta-hidroxibutiratului arată o valoare sub 2,7 mmol/L. Diagnosticul de certitudine se efectuează prin determinarea acestor parametri după o perioadă de post de 72 de ore, uneori nerealizabilă din cauza apariției hipoglicemiei după un interval mult mai scurt. Investigațiile sugestive pentru insulinom pot fi consultate în tabelele 22.3.1. și 22.3.2. Localizarea tumorii se poate decela prin investigații imagistice țintite: tomografie computerizată, rezonanță magnetică nucleară, eco-endoscopie, angiografie selectivă.[5]

Tratamentul de elecție în cazul insulinomului benign este reprezentat de rezecția chirurgicală a acestuia.[5]

În cazul insulinomului malign, tratamentul depinde de stadiul acestuia. În cazul insulinomului malign fără determinări secundare, tratamentul optim este rezecția chirurgicală a acestuia. Unii autori consideră că, și în situația prezenței metastazelor hepatice, rezecția tumorii primare ar avea beneficii în ceea ce privește hipoglicemia. În plus, se poate evalua oportunitatea diverselor metode terapeutice locale hepatice (embolizări, ablații prin radiofrecvență) sau chimioterapia.[4]

În ambele tipuri de insulinom, până la rezecția chirurgicală, se pot administra preparate care scad secreția de insulină, și anume analogi de somatostatin sau diazoxid, pentru evitarea hipoglicemiilor. Uneori este eficientă și corticoterapia.[4]

22.6.1.2. Nesidioblastoza

Nesidioblastoza reprezintă o hipertrofie a celulelor insulare, uneori asociată și cu hiperplazie, întâlnită rar la adult (0,5-7% dintre cazurile de hiperinsulinemie organică).[6] Ea este mai frecventă la nou-născuți și copii și poate fi focală sau difuză. Se caracterizează prin apariția hipoglicemiilor de obicei

pe nemâncate, dar uneori și postprandial. Poartă și numele de hipoglicemie pancreatică hiperinsulinemică negenerată de insulinom.[1]

Nesidioblastoza este descrisă uneori și după intervenții de chirurgie metabolică de tipul by-pass-ului gastric Roux en Y.[1]

Diagnosticul nesidioblastozei este dificil, se observă valori serice crescute ale insulinei, peptidului C, proinsulinei în timpul episoadelor de hipoglicemie, însă diagnosticul imagistic, de obicei, nu relevă localizarea proliferării celulelor insulare, fiind necesare investigații mai complexe, cum sunt stimularea selectivă cu calciu intraarterial, cu recoltarea de sânge din vena hepatică, sau scintigrafia pentru receptorii de somatostatin.[6] În ceea ce privește tratamentul, se pot administra analogi de somatostatin sau diazoxid, dar dacă hipoglicemiile sunt refractare, se recomandă uneori pancreatectomie subtotală sau totală.[7]

22.6.2. Hipoglicemii endogene organice prin secreție de substanțe insulin-like

22.6.2.1. Tumori extrapancreatice cu diverse localizări

Unele tumorile extrapancreatice, în special tumorile mezenchimale de dimensiuni crescute (de ex. fibrosarcomul retroperitoneal), hepatocarcinoamele, tumorile de glandă suprarenală, tumorile carcinoide, limfoamele și leucemiile pot fi însoțite de apariția hipoglicemiilor. Aceste tumori nu secretă insulină, dar pot elibera forme incomplet procesate de factor de creștere insulin-like, care au o afinitate scăzută pentru proteinele care le leagă, ca urmare, vor rămâne libere și pot duce la hipoglicemii.[1,2] În ceea ce privește hipoglicemiile, ele apar fără un orar fix, dar cel mai frecvent pe nemâncate. Valorile serice ale insulinei, peptidului C și proinsulinei sunt normale. Diagnosticul constă din identificarea tumorii, iar tratamentul este cel specific acesteia.

22.6.3. Hipoglicemii endogene organice prin reducerea gluconeogenezei

Acest mecanism fiziopatologic este responsabil de apariția hipoglicemiilor în cazul insuficiențelor de organ. Astfel, producția hepatică de glucoză (gluconeogenza și glicogenoliza) este afectată în bolile hepatice severe (glicogenoze, insuficiență hepatică, tumori hepatice primare sau secundare, ficat de stază), iar gluconeogeneza renală este scăzută în boala cronică de rinichi în stadiul terminal. Hipoglicemiile nu au un orar fix, dar apar cel mai frecvent pe nemâncate, dată fiind imposibilitatea unei producții suficiente de glucoză care să mențină constantă glicemia în absența aportului alimentar. Valorile serice ale insulinei, peptidului C și proinsulinei sunt normale. Tratamentul hipoglicemiei se face prin evitarea perioadelor de post.[3]

22.6.4. Hipoglicemii endogene organice prin deficit de secreție a hormonilor de contrareglare

Acest mecanism este responsabil de apariția hipoglicemiilor în diverse afecțiuni endocrine, cum sunt insuficiența panhipofizară, hipotiroidia, deficite izolate de secreție de glucagon, hormon de creștere, cortizol, catecolamine. Diagnosticul se realizează prin determinarea profilului hormonal, iar tratamentul este al bolii endocrine.[3,8]

22.6.5. Hipoglicemii endogene organice prin creșterea consumului de glucoză, scăderea producției hepatice de glucoză și creșterea secreției de insulină generată de citokinele proinflamatorii

Acest mecanism fiziopatologic de apariție a hipoglicemiilor este întâlnit în special în infecțiile severe, cu stare septică și combină consumul crescut de glucoză din cadrul infecției, scăderea producției de glucoză a ficatului afectat de către starea septică și efectul de creștere a secreției de insulină determinat de citokinele proinflamatorii secretate de organism.[3]

O altă situație în care apar hipoglicemii încadrabile în această categorie este reprezentată de unele tumori, în special neoplazice, care pot fi asociate cu un consum crescut de glucoză, ceea ce va influența, de asemenea, glicemia.

22.6.6. Hipoglicemii endogene organice autoimune prin autoanticorpi anti insulină

Sindromul insulinic autoimun, numit și boala Hirata, se caracterizează prin hipoglicemie hiperinsulinemică, prezența de autoanticorpi anti insulină, absența expunerii anterioare la insulină exogenă, absența anomaliilor insulelor pancreatice.[9] Acest tip de hipoglicemie este foarte rar și apare mai ales la asiatici, afectând mai frecvent femeile. Din cauza unor triggeri necunoscuți apar autoanticorpi îndreptați împotriva insulinei.[10] Factorii declanșatori ai acestui proces autoimun pot fi unele medicamente (acid alfa lipoic, carbimazol, metimazol, captopril, pantoprazol, imipenem, clopidogrel etc.), unele infecții virale (oreion, rubeolă, rujeolă, varicelă, Coxsackie B, hepatită C etc.).[10,11] Mecanismul care duce la producția de autoanticorpi și factorul declanșator exact rămân necunoscute, de cele mai multe ori.[10] Insulina secretată se leagă de acești autoanticorpi, ceea ce poate duce la o hiperglicemie postprandială, fapt ce stimulează în continuare secreția de insulină. Brusc, fără un orar fix sau o cauză decelabilă, insulină disociază de pe acești autoanticorpi, ceea ce duce la apariția hipoglicemiei la distanță variabilă de masă, de obicei, tardiv postprandial și pe nemâncate.[11] Hipoglicemiile sunt ușoare, moderate sau severe, putând apărea și coma hipoglicemică. Diagnosticul se realizează prin dozarea nivelului seric al insulinei, care este crescut în momentul hipoglicemiei și, de obicei, discordant față de nivelul seric al peptidului C, având în vedere că, în momentul hipoglicemiei, secreția de insulină este inhibată (tabelele 22.3.1. și 22.3.2.). Raportul molar dintre nivelul seric al insulinei și cel al peptidului C este >1. Diagnosticul de certitudine se realizează prin dozarea autoanticorpilor anti insulină tip IgG, care au valori crescute. Tratamentul nu se cunoaște exact, cel mai frecvent se administrează corticoterapia, într-o manieră similară altor boli autoimune.[1,10]

Bibliografie:

1. Ng CL. Hypoglycaemia in nondiabetic patients - an evidence. Aust Fam Physician. 2010 Jun; 39(6):399–404. PMID: 20628679.
2. Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 10th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018. p. 693–5.
3. Șerban V, Sima A, Popa G. Hipoglicemiile endogene. În: Șerban V, editor. Tratat Român de Boli Metabolice, vol. 2, Editura Brumar Timișoara; 2011. p. 189-199.
4. Masharani U, Lindsay S, Moon F, Paciorek A, Bergsland E. Metastatic insulinoma – outcomes in the current era. The Oncologist. 2025 Mar; 30(3):oyae275. https://doi.org./10.1093/oncolo/oyae275.
5. Zhang C, Zhang H, Huang W. Endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia: case series and literature review. Endocrine. 2023 Apr; 80(1):40–6. doi: 10.1007/s12020-022-03268-5.

6. Kim JR, Jang JY, Shin YC, et al. Difficult diagnosis and localization of focal nesidioblastosis: clinical implications of (68)Gallium-DOTA-D-Phe(1)-Tyr(3)-octreotide PET scanning. Ann Surg Treat Res. 2016 Jul; 91(1):51–5. doi: 10.4174/astr.2016.91.1.51.
7. Demartin S, Goffette P, Christ E, et al. Adult-onset nesidioblastosis: a challenging diagnosis revealed by glucagon-like-peptide-1 receptor imaging. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2022 Nov 1; 2022:22-0325. doi: 10.1530/EDM-22-0325.
8. Lee SC, Baranowski ES, Sakremath R, Saraff V, Mohamed Z. Hypoglycaemia in adrenal insufficiency. Front Endocrinol. Lausanne. 2023 Nov 20; 14:1198519. doi: 10.3389/fendo.2023.1198519.
9. Censi S, Mian C, Betterle C. Insulin autoimmune syndrome: from diagnosis to clinical management. Ann Transl Med. 2018 Sep; 6(17):335. doi: 10.21037/atm.2018.07.32.
10. Ismail AA. The insulin autoimmune syndrome (IAS) as a cause of hypoglycaemia: an update on the pathophysiology, biochemical investigations and diagnosis. Clin Chem Lab Med. 2016 Nov 1; 54(11):1715–24. doi: 10.1515/cclm-2015-1255.
11. Cappellani D, Macchia E, Falorni A, Marchetti P. Insulin Autoimmune Syndrome (Hirata Disease): A Comprehensive Review Fifty Years After Its First Description. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020 Apr 1; 13:963-978. doi: 10.2147/DMSO.S219438.

Secțiunea 23. Diabetul la Copii și Adolescenți

Capitolul 23.1. Diagnostic și management

Iulian Velea, Monica Simina Mihuța

23.1.1. Definiție

Diabetul zaharat (DZ) la grupa de vârstă pediatrică, apare consecutiv unui deficit de secreție a insulinei, sau prin afectarea acțiunii insulinei la nivelul receptorului celular. Uneori cele două mecanisme pot coexista la același individ.[1] Indiferent de mecanismul implicat, rezultă afectarea metabolismului glucidic (cu apariția hiperglicemiei și glicozuriei), dar și a metabolismului protidic, lipidic, și mineral.[2]

23.1.2. Stadiile clinice

Până la apariția tabloului clinic perturbările endocrino-metabolice parcurg mai multe etape (stadii) cu durată variabilă de timp (a se vedea sub-capitolul stadiile DZ).

23.1.3. Criteriile de diagnostic

Pentru stabilirea diagnosticului de DZ sunt acceptate următoarele criterii: glicemie à jeun ≥ 126 mg/dl (≥ 7 mmol/l) sau simptome clasice de DZ + glicemie în orice moment al zilei ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l) sau glicemia la 2 ore din cursul TTGO ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) sau HbA1c ≥ 6,5% (48 mmol/mol).

TTGO este acceptat ca și criteriu de diagnostic numai la cazurile la care glicemia à jeun și/sau cea determinată ocazional nu tranșează diagnosticul.

Confirmarea DZ tip 1 prin dozarea HbA1c pare să fie un criteriu mai obiectiv decât glicemia à jeun, reflectând gradul expunerii la hiperglicemie cronică.

La pacienții de vârstă pediatrică semnele clinice au câteva particularități:

- poliurie, nicturie și chiar enurezis nocturn la un copil la care anterior exista control sfincterian;
- polidipsie semnificativă;
- apetitul, adeseori, este păstrat, iar la copilul mic polifagia poate lipsi, mergând chiar până la anorexie;
- scăderea ponderală (≈10% din greutatea corporală într-un interval de timp scurt), în condițiile păstrării apetitului, la sugar sau copilul mic și poate sugera debutul unui DZ;[3]
- hiperglicemia cronică favorizează: infecții urinare, candidoze vaginale, eritem genito-fesier (etichetat la sugar ca fiind secundar unei infecții urinare sau ca ”dermatită de scutec”) etc.

În absența simptomelor clasice, hiperglicemia depistată în condițiile unui stres infecțios, traumatic etc, este cel mai frecvent tranzitorie și nu reprezintă un criteriu unic de diagnostic al DZ. Numărul cazurilor cu hiperglicemie de stres care au evoluat spre diabet este foarte diferit (de la 0% la 32%).[4] Predicția evoluției către un diagnostic pozitiv de DZ tip 1 o aduce prezența autoanticorpilor (ac ICA, ac GAD și IA2).

23.1.4. Managementul DZ

Urmărește asigurarea unei creșteri și dezvoltări normale și îndepărtarea cât mai mult a riscului instalării complicațiilor cronice prin cele 4 elemente terapeutice.

23.1.4.1. Substituția insulinică

Vizează obținerea echilibrului glicemic și metabolic fără hiperglicemie sau hipoglicemie. Ideal țintele glicemice recomandate sunt: [5,6]

- dimineața (à jeun) = 70-90 mg/dL;
- preprandial = 80 – 90 mg/dL;
- postprandial la 2 ore ≤ 140 mg/dL;
- în timpul nopții ≥ 80 mg/dL;
- HbA1c ≤6,5%.

În stabilirea regimului insulinic se va ține cont de: vârsta copilului, programul școlar, nivelul intelectual al familiei, dar se preferă regimul bazal-bolus sau chiar pompa de insulină încă de la debutul clinic.

Terapia cu injecții multiple *(„bazal-bolus terapia")* constă din administrarea de insulină cu acțiune scurtă (insuline prandiale) înaintea celor 3 mese principale: mic dejun, prânz, cină, la care se asociază o insulină bazală (de regulă seara, la culcare).

În cazul în care se folosesc insuline intermediare, doza calculată se va administra în două prize (dimineața și seara la culcare), pentru a realiza o concentrație de insulină suficientă între administrările preprandiale de insulină cu acțiune rapidă.

23.1.4.1.1. Administrarea insulinei

Se face subcutanat, respectând principiul rotației locurilor de injecție în cadrul aceleiași zone.

Pentru a se înlătura variabilitatea de absorbție și a anticipa glicemiile obținute, injecția de insulină de la aceeași oră se va injecta în aceeași zonă (insulina prandială pentru injecția de la mic dejun și prânz se va injecta în abdomen, insulina prandială pentru cină se va injecta în brat, iar insulinele bazale se vor injecta în coapsă).

23.1.4.1.2. Dispozitive de administrare a insulinei

Insulina se va administra cu ajutorul stilourilor (pen-urilor) de insulină care au posibilitatea titrării dozelor de insulină din 0,5 în 0,5 UI de insulină.

1. *Cateterele* de *tip i-port*® implantate subcutanat timp de 2-4 zile, se pot folosi la copiii cu fobie de injecții, dar nu permit injectarea a două tipuri de insulină prin același dispozitiv.
2. *Pompa de insulină.* [7]

Terapia prin pompă de insulină oferă avantajul administrării unui singur tip de insulină rapidă atât pentru bolusurile prandiale, cât și pentru rata bazală.

Trecerea la pompă de insulină presupune o selecție riguroasă a pacienților. În diabetologia pediatrică, în afară de indicațiile clinice generale: acceptarea diagnosticului de DZ, dorința fermă a copilului și familiei de a obține un echilibru glicemic cât mai apropiat de cel al unuia nediabetic, fenomenul „de zori de zi", hipoglicemiile frecvente (neconștientizate, nocturne), control metabolic insuficient (HbA1c > 7,5%), copil de vârstă mică (la care necesarul insulinic este mic și dificil de administrat cu ajutorul stilourilor de insulină), și/sau contraindicațiile clinice, se va ține cont și de statusul socio-economic și intelectual al familiei copilului mic cu DZ.

Pompele de insulină convenționale, în ultimul timp, pierd teren în favoarea pompelor augmentate cu CGM. Din ce în ce mai agreate sunt pompele în bucla închisă (AHCL) aprobate și la noi în țară de la vârsta de 7 ani.

23.1.4.1.3. Autocontrolul glicemic

1. *Determinarea glicemiei din sânge capilar*

Numărul determinărilor va fi cel puțin egal cu cel al injecțiilor de insulină. Determinarea suplimentară a glicemiei se va face în caz de hipoglicemie (suspiciune), hiperglicemie marcată cu sau

fără cetoză, înainte și după efort fizic, în caz de infecții intercurente, sindrom de vărsătură, înaintea unei intervenții chirurgicale etc.

2. *Sistemele de monitorizare continuă a glicemiei* (CGMS) se recomandă a se utiliza cât mai rapid după diagnostic, la toți copiii cu DZ, indiferent de vârstă. Analiza rapoartelor la 7, 14 sau 30 de zile trebuie să conducă la un *Time in Range* (TIR) ≥ 70% și un coeficient de variație < 36%.

23.1.4.1.4. Adaptarea dozelor de insulină [6]

În schema cu injecții multiple adaptarea dozelor de insulină se poate face în două moduri:

- *profilactic*, prin determinări frecvente ale glicemiei timp de 3-4 zile, cu profile glicemice la intervale scurte, pentru a determina sau confirma dacă abaterile glicemice se repetă și în zilele următoare în același interval orar;
- *compensator* (raportat la glicemia de la aceeași oră din ziua precedentă):

- „ieri": ce glicemie am avut? ce doză de insulină am făcut? ce glicemie am obținut?

- „azi": ce doză de insulină fac? pentru ca „mâine" (glicemia pe care doresc să o obțin) să fie o glicemie bună!

Pentru obținerea unui echilibru glicemic cât mai bun se recomandă utilizarea ambelor modele de adaptare a dozelor de insulină. [6]

Teama de hipoglicemie determină uneori familia copilului să utilizeze aceleași doze preprandiale (doze „fixe") indiferent de valoarea glicemiei și apoi să recurgă la „corecții" în caz de hiperglicemie. La aceste cazuri echipa medicală trebuie să depună eforturi de educație pentru ca familia să treaca peste această teamă pentru a obține un echilibru metabolic cât mai bun.

23.1.4.2. Alimentația

Trebuie să asigure: obținerea echilibrului glicemic, un ritm normal de creștere și dezvoltare conform "culoarului de creștere", o greutate corporală în limite normale pentru vârstă și sex fără apariția obezității, integrare socio-profesională prin crearea unui grad cât mai mare de independență.[8, 9]

23.1.4.2.1. Principiile generale ale alimentației[10, 11, 12]

- planificarea alimentației („meal planning-ul") se va face în corelație cu schema de insulinoterapie cu respectarea orarului meselor și gustărilor, pentru a preveni variațiile mari ale glicemiei;
- numărul și compoziția meselor (cantitatea de glucide pentru masa de la aceeași oră) trebuie să fie constante de la o zi la alta, deci calculul carbohidraților este obligatoriu;
- individualizarea dietei în raport cu vârsta, sexul, orarul școlar și activitatea fizică;
- satisfacerea apetitului și gusturilor copilului (variație gastrotehnică);
- proporție optimă a principiilor nutritive;
- limitarea aportului lipidic și proteic la rația recomandată și evitarea excesului de sare.

Glucidel*e* trebuie să reprezinte 50-55% din necesarul caloric, din care 90% polizaharide și numai 10% monozaharide.[13]

Evaluarea și modificarea cantității de glucide/zi și, respectiv, pe masă se vor efectua de către echipa medicală la interval de 3-6 luni, în funcție de evoluția indicilor somatometrici (greutate, talie).

Este contraindicată obținerea și menținerea echilibrului glicemic pe seama scăderii aportului caloric și glucidic din dorința de a nu se ajunge la creșterea dozelor de insulină.[14]

Se vor consuma mese "mixte" compuse din alimente cu indice glicemic mediu. Respectarea acestei recomandări inclusiv pentru gustări și evitarea alimentelor cu indice glicemic crescut oferă condițiile obținerii unei glicemii cât mai apropiate de cerințele formulate în ghidurile de tratament[15] și va conduce la o scădere semnificativă a HbA1c.

Proteinele

Aportul recomandat este de 0,9-1,7 g proteine/kg corp/zi (13-15% din totalul energetic zilnic) cu un raport proteine animale/proteine vegetale = 1.[16] O alimentație hiperprotidică poate precipita instalarea și progresia bolii cronice de rinichi, după cum reducerea ingestiei de proteine la pacienții cu DZ și nefropatie incipientă s-a dovedit că determină scăderea excreției de albumină.[16]

Rata de degradare a proteinelor și conversia către glucoză depinde de gradul echilibrului glicemic al pacientului, implicit de nivelul de insulină circulantă. În cazul în care nivelul de insulină circulantă este scăzut, conversia proteinelor spre glucoză se produce rapid, impactând echilibrul glicemic, în timp ce, în condiții de echilibru glicemic, ingestia de proteine nu determină modificări semnificative al glicemiei. Ideal, proteinele ar trebui cântărite la fel ca și glucidele.[17]

Lipidele, trebuie să reprezinte 30-35% din necesarul caloric zilnic, acizii grași saturați 10%, acizii grași mononesaturați 12-14%, acizii grași polinesaturați 6-8%, iar colesterolul mai puțin de 100 mg/1000 kcal,[16] fără a depăși 250 mg/zi.[18]

Dacă echilibrul glicemic nu este cel recomandat, se recomandă reducerea aportului de acizi grași saturați și colesterol, existând riscul agravării dislipidemiei.[16]

Rolul aterogen al dietelor cu conținut ridicat de acizi grași saturați și acizi grași trans nesaturați rezultați din hidrogenarea uleiurilor vegetale (preparate de tip „fast food", cartofi prajiți etc.) este determinat de modificarea raportului LDLc/HDLc în favoarea LDLc care crește.

Dintre acizii grași polinesaturați, importanță au acizii grași omega 6 (mai ales, acidul linoleic) și omega 3 (mai ales, acidul alfa linolenic). În afara rolului pe care îl au în procesele de creștere și dezvoltare, acizii grași omega 3 inhibă agregarea plachetară (efect antiaterogen), au acțiune antiinflamatorie, cresc concentrația factorilor cardioprotectori, dar și a HDLc.[16] In cazul unui control glicemic slab, asociat cu aport scăzut de acid linoleic, crește frecvența retinopatiei diabetice, comparativ cu pacienţii bine controlaţi. [20]

Fibrele alimentare

Fibrele se vor introduce în alimentație treptat, prin tatonarea toleranței. Se recomandă ingestia de fibre solubile. Consumul fibrelor alimentare naturale complexe trebuie încurajat la copiii mai mari prin consum de fructe, pâine integrală, cereale din grâu integral pentru micul dejun, fasole și legume la celelalte mese.

Pentru copilul cu vârsta de 2 ani aportul de fibre (g/zi) se calculează după formula = „vârsta + 5".

Atenție deosebită se va acorda copilului mic (sub 5 ani), la care introducerea fibrelor poate fi dificilă, deoarece aceștia nu pot tolera cantități mari,[21] poate conduce la scăderea aportului energetic, cu reducerea absorbției mineralelor și chiar refuzul mesei.

Cantitatea maximă admisă de fibre este acceptată la adolescenți numai în cazul în care dieta conține cel puțin 50% glucide. [21]

Mineralele

Un aportul alimentar ridicat de sodiu la copiii cu DZ tip 1 duce la apariția disfuncțiilor vasculare, motiv pentru care adaosul de sare în timpul meselor trebuie limitat sau exclus. [22]

Îndulcitorii reprezintă o sursă de cotroverse și, adeseori, sunt ignorați în ședințele de educație dietetică a familiei copilului cu DZ.

Zaharina. Există rețineri în utilizarea zaharinei la copii.[23]

Ciclamatul de sodiu, deși este un îndulcitor fără valoare calorică, nu trebuie să depășească 2,5 mg/kg corp/zi.

Fructoza, la copilul cu DZ tip 1 poate conduce la creșterea glicemiei. Nu se cunosc efectele pe termen lung ale consumului de fructoză, motiv pentru care se recomandă consum de fructoză naturală din fructe și vegetale,[18] luându-se în calculul glucidelor la fiecare masă. Aportul de fructoză ca îndulcitor trebuie sa fie mai mic de 0,5 g/kg corp/zi.

Sorbitolul nu se recomandă a fi utilizat uzual la copilul cu DZ. Teoretic ar contribui la agravarea neuropatiei diabetice.

Xilitolul, deși are o putere de îndulcire similară cu cea a fructozei, are avantajul că, la nivel intestinal, se absoarbe lent, influențând în mică măsură valorilor glicemiei. [23]

Aspartamul nu trebuie să depășească 40 mg/kg corp/zi. [18]

Extractul de ștevie, îndulcitor "în vogă" în ultimul timp, se acceptă la copiii cu DZ, dar să nu depășească 4 mg/kg corp/zi.

23.1.4.2.2. Planificarea meselor

Are la bază câteva principii generale:

1. Regularitatea alimentației

Pentru o adaptare cât mai corecta și eficientă a dozelor de insulină, aportul alimentar și cel caloric, proporția între principiile nutritive, volumul meselor, repartiția pe mese și orarul acestora trebuie să fie respectat de la o zi la alta.[24] Regimul "liber" face dificilă sau chiar imposibilă adaptarea corectă a dozelor de insulină,[13] și crește riscul instalării precoce a complicațiilor cronice.

2. Fracţionarea alimentației cu o proporție optimă de principii nutritive și fibre alimentare pentru masa de la aceeași oră permite evitarea hiper-/hipoglicemiilor.
3. Repartiția procentuală, a aportului caloric și glucidic pe mese, recomandată încă de la inițierea tratamentului este: mic dejun = 20%, prânz = 30%, cina = 20% şi 3 gustări de 10%.
4. Sincronizarea cu regimul insulinic (atenție asupra orei de ingestie a gustărilor raportat la tipul insulinei prandiale).

23.1.4.2.3. Adaptarea alimentației

Adaptarea/modificarea aportului caloric și glucidic se va efectua la 6 luni interval și va ține cont de vârsta copilului cu DZ tip 1, indicii somatometrici, schema de insulinoterapie și activitatea fizică.

La sugar, alimentația naturală va fi promovată și încurajată chiar și în timpul nopții, diminuând astfel riscul hipoglicemiilor (100 ml lapte de mamă conține 7 g glucide).

După vârsta de 3 luni, sugarul va primi aceeași alimentație (naturală/mixtă) la fel ca sugarul sănătos, iar orarul meselor va fi cât mai regulat, pentru a evita fluctuațiile glicemice (și, în special, hipoglicemia). [25]

Atenție sporită se va acorda copilului mare și mai ales adolescenților cu DZ tip 1, cărora li se va recomanda respectarea cu rigurozitate a aportului caloric recomandat, pentru a preveni dezechilibrele metabolice (hipo-/ hiperglicemia) și apariția obezității.[12]

23.1.4.2.4. Activitatea fizică

În condiții de efort fizic, recomandările vis a vis de suplimentele calorice sunt orientative și trebuie individualizate la fiecare caz în parte, în funcție de rezultatele autocontrolului glicemic și de experiențele anterioare. Un aport suplimentar de 10-20 g glucide (în funcție de vârstă) poate fi suficient pentru practicarea gimnasticii timp de 45 de minute sau a înotului 30 de minute. Dacă, însă, activitatea fizică se prelungește, se recomandă ingestia aceleiași cantități la fiecare 60 de minute.[23] În cazul preșcolarilor și a școlarilor mici, acest aport suplimentar este undeva între 5 și 10 g.

Dacă sportul practicat supune la efort intens și de durată (ex.: ciclism, fotbal, tenis), se poate recurge la băuturi care conțin zaharoză și a căror absorbție este mai rapidă.[23]

În cazul terapiei cu pompă de insulină augmentată cu CGMS sau AHCL, se recomandă oprirea pompei sau trecerea la rata bazală temporară (mai ales la cei care practică regulat un sport).

23.1.4.2.5. Zilele de boală

În timpul bolilor febrile, pentru acoperirea aportului de glucide se recomandă: supe, sucuri, lapte, cereale moi, legume sub formă de piureuri și reducerea alimentelor cu potențial cetogen (proteine

și mai ales lipide). Autocontrolul glicemic va fi intensificat, deoarece hiperglicemia și cetonemia se pot instala rapid.

23.1.4.2.6. Educaţia dietetică

Se adresează întregii familii care trebuie să opereze schimbări în stilul de viață. Copilului cu DZ nu i se vor crea meniuri speciale. În caz contrar, se poate ajunge la „izolarea" lui. Nu în ultimul rând, noile tehnici de preparare a alimentelor trebuie adesea învăţate.[11]

La copilul și adolescentul cu DZ revizuirea alimentației se va face la 3-6 luni interval. Studiile au arătat că 41% dintre pacienții a căror alimentație a fost verificată la 3 luni, au conștientizat că dieta este foarte importantă în tratamentul DZ.[12]

23.1.4.3. Exercițiile fizice – element terapeutic

Pentru a evita incidentele hipoglicemice sau chiar hiperglicemice, practicarea exercițiilor fizice sa va face ținând cont de:

- durata și intensitatea efortului fizic;
- tipul exercițiului fizic (ușor, mediu sau intens);
- gradul controlului metabolic;
- momentul zilei în care se desfășoară efortul fizic raportat la tipul de insulină folosit, precum și locul de administrare a insulinei;
- orarul meselor și tipul alimentelor consumate anterior exercițiului;
- temperatura mediului ambiant;
- efort fizic programat sau ocazional.

Cu cât copilul este mai mic cu atât este mai greu de stăpânit, efortul fizic fiind cel mai adesea neprogramat, greu de cuantificat, cu risc de hipoglicemie și, implicit, de instalare a anxietății părinților.

23.1.4.4. Educația medicală specifică

Se bazează pe încadrarea pacientului într-un sistem (echipa medicală – familie – copil – școală – mediu social), în care pacientul (copilul și familia acestuia) se află în centrul activității acesteia. Se urmărește:

- înțelegerea caracterului cronic al bolii, a obiectivelor și scopurilor tratamentului care implică restricții și adaptări zilnice;
- integrarea copilului și familiei în echipa medicală pentru preluarea în timp a sarcinilor tratamentului;
- realizarea și menținerea unui control metabolic eficient, care să asigure o creștere și dezvoltare normală;
- prevenirea instalării complicațiilor acute și cronice ale bolii;
- creșterea calității vieții prin menținerea unei vieți cotidiene normale, inserție școlară și apoi socio-profesională normală.[26]

Ședințele de educație au menirea să conducă la acceptarea bolii atât de către pacient, cât și de către familie, să contribuie la înțelegerea diferențelor dintre cele două tipuri de DZ (tip 1 și tip 2), explicând necesitatea substituției insulinice în DZ tip 1, totul pentru acceptarea restricțiilor impuse de tratamentul DZ în vederea stabilirii unor bune relații cu sine însuşi,[27] dar și cu anturajul, pentru a evita izolarea sau chiar excluderea copilului din colectivul din care face parte.

O atenție sporită se va acorda reinserției școlare a copilului cu DZ după diagnostic. Nu se va secretiza diagnosticul.

Reușita procesului educațional presupune parcurgerea a trei etape:[28]

1. ***Informarea inițială*** (obligatorie), va furniza (familiei și copilului) noțiunile teoretice, necesare obținerii autonomiei decizionale.

Volumul de informații se va transmite, gradual cantitativ, ținând cont de capacitatea individuală de receptare pornind de la motto-ul: ”*cât de mult este necesar, dar cu minimum posibil”.*

Materialul educațional va fi structurat logic, simplu, ușor de înțeles și de asimilat și se va adresa problemelor practice obligatoriu de însușit.

Durata ședințelor de informare este variabilă, de la 30 până la 60 minute (maximum), dar timpul „rezervat” dialogului, pentru clarificarea temelor abordate, este practic nelimitat.

2. ***Educația în lunile care urmează diagnosticului*** este esențială și urmărește abordarea unor tematici noi.

Se va pune accent pe adaptarea corectă a dozelor de insulină în funcție de rezultatele autocontrolului și respectarea alimentației recomandate. Datele înscrise în carnetul de tratament se vor discuta și analiza cu ocazia consultațiilor ambulatorii (6-12/an) și a examenelor de bilanț (4-6/an).

Trimestrial se poate recurge la educația în grup, la care vor participa copii cu temperament și vârste apropiate.

3. ***Educaţia pe termen lung***

Lărgirea palierului problemelor abordate se efectuează numai după o *evaluare (anuală) a cunoştinţelor* dobândite de către copil și familia acestuia. Preluarea anumitor sarcini de către copil poate fi inițiată gradual, în funcție de nivelul de înțelegere, începând cu vârsta de 8-10 ani.

Dispensarizarea constă din:

Discutarea evenimentelor survenite în intervalul dintre ultimele 2 vizite (hipo-/hiperglicemii), activitățile din timpul liber etc.

Examinarea analizarea și discutarea carnetului de tratament se va face cu ocazia fiecărei întâlniri copil – medic pentru a evalua nevoile nutritive, necesarul insulinic, autocontrolul glicemic tricotidian, verificarea adaptării dozelor de insulină, evenimente intempestive survenite în evoluție.

Analiza carnetului de tratament reprezintă o metodă de evaluare a cunoștințelor, de analizare a deciziilor adoptate în diversele situații.

La beneficiarii de CGMS și pompe de insulină augmentate cu CGM se vor analiza și discuta rapoartele lunare cu accent pe cauzele care au impact asupra TIR și, respectiv, asupra CV.

Examenul clinic general urmărește:

- determinarea indicilor somatometrici (talie şi greutatea);
- inspecţia tegumentelor şi a locurilor de injecţie/implantare a cateterului pompei de insulină;
- măsurarea tensiunii arteriale, investigarea reflexelor osteo-tendinoase, examenul cavităţii bucale (consult stomatologic obligatoriu la interval de 3 luni).

Examinările biologice (trimestrial), constau din: dozarea HbA1c, lipidograma (colesterol total, LDLc, HDLc, trigliceride), ureea și creatinina serică, raportul albumină/creatinină, calcularea ratei de filtrare glomerulară (RFG) etc.

Consulturile interdisciplinare (endocrinologie, gastroenterologie, cardiologie, oftalmologie) vor respecta ritmul de monitorizare în funcție de vârsta copilului, durata de evoluție a DZ și stadiul de dezvoltare pubertară.

Bibliografie:

3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2014; 37 (Suppl. 1): S81-S90. DOI: 10.2337/dc14-S081

4. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, et al. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatric Diabetes 2014; 15 (Suppl. 20): 4-17. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2009.00568.x

5. Lamb WH. Type 1 Diabetes Mellitus Clinical Presentation. https://emedicine.medscape.com/ article/919999-overview.

6. Saz EU, Ozen S, Simsek Goksen D, Darcan S. Stress hyperglycemia in febrile children: relationship to prediabetes. Minerva Endocrinol 2011; 36: 99-105.
7. Bangstad H-J, Danne T, Deeb L, Przemyslawa Jarosz-Chobot, Tatsuhiko Urakami, Ragnar Hanas. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. Pediatric Diabetes 2014; 15 (Suppl. 20): 115-134. doi: 10.1111/j.1399-5448.2009.00578.x.
8. Velea I, Paul C, Mogoi M. Substituția insulinică. În: Velea I (Editor). Boli Metabolice la copil – tratat, Editura Mirton Timisoara, 2018, 215-250.
9. Brink SJ. Insulin Pumps and Continuous Glucose Monitoring Systems en route to the Artificial Pancreas. in: Velea I, Paul C, Brink S, Krzisnik C. Pediatric endocrinology and diabetes – 2017 update, Ed Mirton, Timișoara, 2017, 85-112.
10. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes: Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington, D.C., National Academies Press, 2002.
11. Institute of Medicine Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chronium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC, National Academy Press, 2001.
12. Close EJ, Wiles PG, Lockton JA, et al. The Degree of day - to - day variation in food intake in diabetic patients. Diabetic Medicine 1993; 10: 514-520. doi: 10.1111/j.1464-5491.1993.tb00112.x.
13. Mann JI. Diet and diabetes: some agreement but controversies continue. In: Alberti KGMM, Krall LP. The Diabetes Annual / 3. Elsevier Sci Publ, 1987, 55-71.
14. Vinik A, Wing RR. Nutritional management of the person with diabetes. In: Rifkin H, Porte D. Ellenberg and Rifkin'S Diabetes Mellitus. Theory and Practice. Elsevier Sci Publ 2007, 464 - 496.
15. Şerban V. Progrese în diabetologie. Editura de Vest, Timişoara, 1991.
16. Velea I, Paul C. Nutriția copilului cu diabet zaharat tip 1. in: Velea I (Editor). Boli Metabolice la copil – tratat, Editura Mirton Timiosara, 2018, 363-403.
17. Sthele P. L`index glicemique. Equlibre 1995; 194: 25-28.
18. Pinelli L Nutrition issues of insulin dependent diabetes mellitus in children and adolescence. In: Laron Z. Pinelli L. Theoretical and practical apects of the treatment of diabetic children. Editoriale Bios Cosenza, 1993, 161-171.
19. Velea I, Paul C, Velea OA. Therapeutic nutrition in the case of type 1 diabetes in children. In: Velea PI, Paul C, Brink SJ. Update in pediatric endocrinology and diabetes, Editura Mirton, 2015.
20. Chiumello G, Bognetti E, Meschi F. Diabetes in childhood. Annales Nestlé 1991; 49(2): 59-71.
21. Negrișanu G. Tratat de nutriție, Ed. Brumar, 2005.
22. Mann JI. Diet and diabetes: some agreement but controversies continue. In: Alberti KGMM, Krall LP. The Diabetes Annual / 3. Elsevier Sci Publ, 1987, 55-71.
23. Position Statement. Nutritional recomandation and principles for individuals with diabetes mellitus, Diabetes Care 1991; 14 (Suppl. 2): 20-27.
24. Lestradet H, Dieterlen Ph. L'enfant et son diabete Ed. Privat, Toulouse, 1992.
25. Mogoş TV. Ghid terapeutic în Boli de Nutriție şi Metabolism, Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1994.
26. Pikup JC, Williams G. Diabetes Mellitus in Childhood and Adolescence. In: Textbook of Diabetes, Blackwell Scientific Publi, London, 1991, 866-883.
27. Rosenbloom AL. Diabetes in children. In: Alberti KGMM, Krall LP. The Diabetes Annual / 3. Elsevier Sci Publ, 1987, 201-229.
28. Dunn SM, Turtle JR. Diabetes education: prescribing information. In: Alberti KGMM, Krall LP. The Diabetes Annual / 6, Elsevier Science Publishers, 1991, 185-213.

29. Angeli B. Education: theoretical bases for the applications on the juvenile diabetes. In: Laron Z, Pinelli L. Theoretical and practical aspects of the treatment of diabetic children, 5-th International ISPAD Course, Editoriale Bios, Cosenza, 1995, 107-114.
30. Velea I, Paul C, Velea OA. Education of child with diabetes mellitus typ 1. In: Velea PI, Paul C, Brink SJ. Update in pediatric endocrinology and diabetes, Editura Mirton, 2015, 107-123.

Capitolul 23.2. Aspecte psihosociale

Sorin Ioacără

23.2.1. Introducere

Diabetul zaharat (DZ) reprezintă cea mai frecventă afecțiune endocrinologică la copil, cu ample efecte metabolice, emoționale, familiale, școlare și sociale. Atât ghidul ADA 2025 cât și ISPAD 2022 recomandă introducerea îngrijirii psihosociale în standardul de tratament al diabetului la această grupă de vârstă.[1,2]

23.2.2. Etapele acceptării diagnosticului de diabet. Șocul diagnosticului.

Diagnosticul DZ la copil reprezintă un eveniment cu un impact emoțional copleșitor pentru părinți și semnificativ (dar în general mai mic) pentru copil. După șocul inițial, furia, negarea și vinovăția sunt aproape universal întâlnite la părinți în această etapă.[3]

După aflarea diagnosticului unei boli cronice, așa cum este și DZ, majoritatea pacienților și a familiei lor trec printr-un proces emoțional complex, descris încă din anii 60 de către Elizabeth Kubler-Ross. Cele cinci etape ale acestui model sunt utile pentru înțelegerea reacțiilor pacienților, mai ales în cazul DZ tip 1, care presupune schimbări majore ale stilului de viață, incluzând aici dependența cronică de tratamentul injectabil și o vigilență permanentă legată de monitorizarea glicemiilor. Este important ca medicii și educatorii în diabet să recunoască aceste stări pentru a adapta intervenția în funcție de acestea.

1. **Negarea.** Este, de regulă, primul răspuns. Pacientul care este adesea șocat și confuz, poate refuza ideea că ar avea diabet și ar putea spune lucruri de genul: „nu se poate”, „e o greșeală”, „mie nu mi se poate întâmpla așa ceva”. În acest stadiu, acceptarea tratamentului este minimă.
2. **Furia.** Urmează, de regulă, negării. Este o reacție de revoltă împotriva diagnosticului sau, în situații extreme, chiar împotriva echipei medicale. Întrebarea „de ce eu?” apare frecvent, iar pacientul poate deveni ostil, poate respinge sfaturile sau chiar tratamentul. Este important ca profesioniștii implicați în echipa de îngrijire să nu ia personal aceste reacții ale pacientului sau a familiei și să înțeleagă că fac parte din procesul de acceptare a diagnosticului.
3. **Negocierea.** Apare atunci când pacientul începe treptat să accepte situația. De regulă acceptarea este ezitantă, cu stabilirea de condiții de către pacient. Poate, spre exemplificare, afirma: „iau tratamentul, dar nu-mi modific alimentația” sau „accept tratamentul, dar doar temporar”. Este o etapă de tranziție, în care pacientul își caută echilibrul și încă speră într-un fel că va putea păstra controlul total sau că situația este doar temporară.
4. **Depresia**. Este frecvent o etapă tăcută, dar profundă. Realitatea cronicității bolii, riscul complicațiilor, hipoglicemiilor și existența restricțiilor alimentare au un rol central în apariția fenomenului. Pacientul poate deveni apatic, lipsit de motivație, temător că nu va putea face față. Aici, suportul emoțional, atât al familiei, cât și al profesioniștilor implicați în îngrijirea diabetului este esențial. În această etapă, poate fi de folos organizarea unor întâlniri cu alți pacienți, care pot transmite prin propria experiență mesajul că viața cu diabet este posibilă.
5. **Acceptarea.** Apare atunci când pacientul își asumă diagnosticul și începe să colaboreze activ cu echipa medicală. Pacientul înțelege noua realitate și acceptă să trăiască cu ea. Etapa poate fi marcată de afirmații de genul: „nu îmi este ușor, dar știu ce am de făcut și o să mă descurc”. Acesta este momentul în care poate fi construit un parteneriat terapeutic solid, alături de pacient, familia sa și echipa de profesioniști în domeniul sănătății implicați.

Rolul medicului și a întregii echipe de îngrijire este vital în ajutarea familiei să facă tranziția către negociere și, în final, acceptarea diagnosticului.[3] Chiar și după mulți ani după acest moment, mamele își amintesc evenimentele neobișnuit de clar și descriu momentul diagnosticului cu deosebită emoție.[3] Este nevoie de multă empatie, înțelegere, răbdare și suport oferit copilului și familiei.

Includerea unui psiholog în echipa de îngrijire este foarte valoroasă în general și cu atât mai mult în etapa inițială, a diagnosticului DZ.[1-3]

23.2.3. Impactul vârstei

Diabetul la copilul preșcolar reprezintă o problemă psihologică foarte mare însă nu pentru copil, ci pentru familie. În cadrul familiei, mama este cea care poartă imensa majoritate a greului. Prevalența depresiei în rândul mamelor cu copii preșcolari cu diabet poate atinge 20% sau chiar mai mult.[4]

La această vârstă copilul necesită supraveghere continuă, chiar și în timpul somnului. Părinții fac această supraveghere cu schimbul, însă implicarea net mai mică a tatălui poate crea tensiuni familiale semnificative. Problema cea mai mare este faptul că hipoglicemia nu este rapid și corect identificată de către copil, ceea ce face ca purtarea unui senzor de monitorizare continuă a glicemiei să fie deosebit de importantă.

Copilul școlar, aflat în perioada prepubertară începe să conștientizeze boala și faptul că are ceva diferit de ceilalți colegi. Implicarea copilului în îngrijirea DZ este deopotrivă obligatorie și generatoare de stres pentru copil.[1,2] Viteza de maturizare și reziliența psihologică variază extrem de mult între copii, ceea ce implică adaptarea cu maximă grijă a gradului de încărcare a fiecărui copil în parte, cu sarcini legate de îngrijirea DZ.

Perioada de adolescență este cea mai dificilă etapă în îngrijirea metabolică și integrarea psihosocială a copilului.[4] Schimbările din perioada de pubertate, inclusiv cele legate de insulinorezistență sau variații hormonale duc adesea la o reducere semnificativă a calității comunicării dintre copil și părinți.

În căutarea identității și a nevoii de apartenență la un grup, adolescentul este dispus să riște din ce în ce mai mult. Omiterea unor doze de insulină este comună, ceea ce duce adesea la discuții aprinse în familie. Depresia începe să devină o amenințare, de data aceasta chiar pentru copil.[5] În această etapă de dezvoltare a copilului trebuie luată în considerare și posibilitatea existenței unor idei de autovătămare.[5]

23.2.4. Evaluarea psihosocială

Pentru a putea interveni eficient este nevoie ca evaluarea psihosocială să se facă la timp, periodic și la nevoie. Se folosesc în acest scop chestionare specifice validate. Atunci când sunt aplicate copilului, ele sunt în general administrate și părinților.

Prima care ar trebui introdusă este evaluarea pentru teama de hipoglicemie, care ar putea fi evaluată chiar și la copilul aflat în clasa pregătitoare.[6] Evaluarea privind stresul asociat DZ trebuie începută încă de la copilul școlar aflat în clasa I.[1]

Începând cu clasa a II-a trebuie inclus și screening-ul pentru anxietate.[1] În perioada de adolescență este vitală evaluarea riscului de depresie.[1]

Indiferent de vârstă, dacă sunt prezente variații semnificative de greutate sau de glicemie, copilul trebuie investigat pentru omiterea intenționată a unor doze de insulină, cu scopul scăderii în greutate (diabulimia).[7]

23.2.5. Rolul familiei

Într-o familie cu un copil cu diabet, toți membrii familiei suferă de „diabet”. Ghidarea copilului folosind reguli clare și explicate ori de câte ori este nevoie cu înțelegere se asociază cu un control

metabolic mai bun.[1] Transferul prea rapid al diverselor sarcini privind îngrijirea bolii poate duce la epuizarea psihologică a copilului încă insuficient maturizat pentru noua situație.

O familie armonioasă, înțelegătoare și participativă la îngrijirea copilului se asociază cu o îmbunătățire semnificativă a HbA1c.[8] Din acest motiv, eforturile de educație oferite de către echipa de diabet trebuie îndreptate către întreaga familie, nu doar strict către copil.

23.2.6. Rolul mediului școlar

Stigma legată de diabet este aproape universală în mediul școlar. Din acest motiv, mulți copii cu diabet aleg să nu dezvăluie boala colegilor. Această ascundere a bolii este foarte dificil de menținut pe termen lung. Ea creează limitări suplimentare copilului, de exemplu în corecția la timp a glicemiilor aflate la extreme.

Rolul psihologului din echipa de diabet este aici fundamentală. Un copil care nu își ascunde prezența diabetului la școală este un copil mult mai sigur pe el și cu acces la mult mai multe opțiuni pentru controlul metabolic. Posibilitatea copilului la școală de a utiliza senzorul de glicemie, pompa de insulină sau de a corecta o hipo- sau hiperglicemie sunt inestimabile. Nu trebuie uitat aici rolul educației colegilor de clasă.

În același timp, trebuie avut în vedere că un echilibru metabolic slab se poate asocia cu performanțe școlare reduse.[9]

23.2.7. Intervenții psihosociale

Intervențiile psihosociale sunt cel mai bine aplicate de către o persoană avizată. Ideal ar fi cooptarea în echipa de îngrijire a unui psiholog. Chiar dacă nu are încă de la început, el va căpăta treptat experiența necesară interacțiunii cu un copil cu diabet. Terapia comportamental-cognitivă are efecte maxime atunci când este aplicată întregii familii și are abordări cât mai specifice DZ.[1,2]

Atunci când nu se poate altfel, trebuie luată în considerare și opțiunea de a face intervențiile psihosociale de la distanță, inclusiv folosind un site de internet sau o aplicație de telefon.[10]

23.2.8. Rolul tehnologiei

Cel mai mare impact asupra îmbunătățirii calității vieții atât a copiilor, cât și a părinților îl are folosirea unui sistem automat, în buclă închisă hibridă, de administrare a insulinei.[1,2] După introducerea acestui sistem de tratament, este de așteptat ca părinții să declare relativ rapid că, pentru prima dată, au început să doarmă și ei mai liniștiți noaptea. Acest lucru vine dintr-un sentiment de siguranță pe care nu l-au mai avut până atunci.

În situația în care un sistem automat de administrare a insulinei nu este temporar accesibil, echipa de îngrijire a copilului cu diabet trebuie să se asigure că există accesul la un senzor de monitorizare continuă a glicemiei. Deși cu un impact mai mic, beneficiul pe calitatea vieții adus de acești senzori este indiscutabil.[1,2]

23.2.9. Fenomenul diabetes burn-out

Un fenomen psihologic adesea trecut cu vederea, dar important în practica clinică, este *diabetes burn-out,* o stare de epuizare emoțională și psihică ce afectează persoanele cu DZ, în special pe cele cu DZ tip 1. Acest fenomen nu este legat de lipsa de cunoștințe ale pacientului, ci mai degrabă de acumularea cronică a stresului zilnic generat de gestionarea diabetului: măsurarea frecventă a glicemiei, ajustarea dozelor de insulină, calculul carbohidraților, planificarea meselor sau apariția hipoglicemiilor. Având în vedere că toate acestea reprezintă o povară constantă pentru pacientul cu DZ, în timp, unii pacienți ajung să fie copleșiți și detașați emoțional de boală, ceea ce duce la o scădere semnificativă a aderenței la tratament, automonitorizare și, în final, la deteriorarea controlului metabolic.[11]

Semnele tipice de *diabetes burn-out* includ lipsa motivației pentru autogestionarea diabetului, evitarea deliberată a monitorizării glicemice (pacientul preferă să nu știe că ceva nu este în regulă), neglijarea tratamentului sau chiar respingerea rutinei de gestionare a diabetului. Acești pacienți pot părea non-aderenți, însă, în realitate, este vorba despre o reacție psihologică profundă la presiunea bolii. Este esențial ca profesioniștii în îngrijirea diabetului să nu judece aceste comportamente, ci să le recunoască și să le interpreteze corect. O abordare critică sau autoritară a acestui pacient poate genera amplificarea distanțării pacientului de autogestionarea bolii. În această situație, este util să oferim pacientului opțiuni de sprijin psihologic specializat sau acces la grupuri de suport, aceste resurse putând contribui la refacerea motivației pacientului.[12]

Este important de reținut că fenomenul *diabetes burn-out* poate apărea la orice vârstă, prin urmare fiind o stare care trebuie reevaluată periodic și abordată cu seriozitate atunci când apare.

23.2.10. Concluzii

Aspectele psihosociale ale diabetului pediatric au un impact major asupra controlului metabolic și dezvoltării normale a copilului. Pentru a putea face intervenții eficiente este nevoie de evaluări psihosociale de calitate și făcute la timp.

În România, accesul la un psiholog este în general limitat la centrele mari de diabet pediatric, numărul acestora fiind la rândul său limitat. Dezvoltarea sistemului de diabet pediatric ar trebui să fie o prioritate națională.

Bibliografie:

1. American Diabetes Association. 14. Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes - 2025. Diabetes Care. 2025;48(Suppl 1):S283-S305
2. de Wit M, Gajewska KA, Goethals ER, McDarby V, Zhao X, Hapunda G, Delamater AM, DiMeglio LA. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Psychological care of children, adolescents and young adults with diabetes. Pediatr Diabetes. 2022 Dec;23(8):1373-1389
3. Theofilou P, Vlastos DD. The Psychological Burden of Families with Diabetic Children: A Literature Review Focusing on Quality of Life and Stress. Children (Basel). 2023 May 26;10(6):937
4. Kimbell B, Lawton J, Boughton C, Hovorka R, Rankin D. Parents' experiences of caring for a young child with type 1 diabetes: a systematic review and synthesis of qualitative evidence. BMC Pediatr. 2021 Apr 4;21(1):160
5. Allen V, Mahieu A, Kasireddy E, Shouman W, Pourrahmat MM, Collet JP, Cherkas A. Humanistic burden of pediatric type 1 diabetes on children and informal caregivers: systematic literature reviews. Diabetol Metab Syndr. 2024 Mar 21;16(1):73
6. Gonder-Frederick L, Nyer M, Shepard JA, Vajda K, Clarke W. Assessing fear of hypoglycemia in children with type 1 diabetes and their parents. Diabetes Manag (Lond) 2011;1:627–639
7. Pursey KM, Hart M, Jenkins L, McEvoy M, Smart CE. Screening and identification of disordered eating in people with type 1 diabetes: a systematic review. J Diabetes Complications 2020;34:107522
8. Jaser SS. Psychological problems in adolescents with diabetes. Adolesc Med State Art Rev. 2010 Apr;21(1):138-51
9. Winnick JB, Berg CA, Wiebe DJ, Schaefer BA, Lei PW, Butner JE. Metabolic control and academic achievement over time among adolescents with type 1 diabetes. Sch Psychol Q. 2017 Mar;32(1):105-117
10. Babbott KM, Serlachius A. Developing digital mental health tools for youth with diabetes: an agenda for future research. Front Clin Diabetes Healthc. 2023 Jul 11;4:1227332

11. Fritschi C, Quinn L. Fatigue in patients with diabetes: A review. J Psychosom Res. 2010;69(1):33-41. doi:10.1016/j.jpsychores.2010.01.021
12. Fisher L, Gonzalez JS, Polonsky WH. The confusing tale of depression and distress in patients with diabetes: A call for greater clarity and precision. Diabet Med. 2014;31(7):764-72. doi:10.1111/dme.12428

Capitolul 23.3. Tranziția la îngrijirea adulților

Sorin Ioacără

23.3.1. Introducere

Tranziția în îngrijire este un proces inevitabil, prin care copilul cu diabet migrează de la îngrijirea adaptată copiilor către cea dedicată adulților. Ea poate fi întâmplător realizată, prin simpla curgere a timpului sau organizată intenționat, cu rezultate evident mai bune.

La cei aproximativ un sfert dintre copii care fac tranziția fără nicio pregătire, riscul de internare în spital în următorii doi ani se dublează.[1] Deteriorarea controlului metabolic după trecerea la adulți poate fi ameliorată print-o bună pregătire și atentă monitorizare a pacientului.

23.3.2. Scopul tranziției

În perioada de tranziție ne propunem să realizăm următoarele obiective:[1]

- acces neîntrerupt la tratament;
- menținerea controlului metabolic;
- autonomia administrativă a pacientului;
- stabilirea regulilor de la adulți.

Prima consultație de la adulți se face, în general, după ce a trecut o lună de la momentul în care ar fi trebuit eliberată rețeta de insulină, iar următoarea chiar mai târziu. Prin excepție de la rutina adulților, chemarea pacientului de către medic la primele consultații ar putea rezolva această problemă.

Marea majoritate a copiilor poartă un senzor de monitorizare continuă a glicemiei. Descărcarea și evaluarea de către medic a raportului standard devine inestimabilă. Devine astfel posibilă intervenția rapidă pentru corectarea dezechilibrelor ce pot apare în această perioadă, de multe ori copleșitoare pentru tânărul pacient cu diabet.

În trecerea de la consultul orientat către familie la cel făcut direct pacientului trebuie atent explicate regulile care se aplică de acum înainte, la adulți. Tânărul pacient trebuie să înțeleagă ce înseamnă asigurat medical, cum se programează, ce trebuie să aducă la consult și cum își ridică insulina de la farmacie, pe baza rețetei.

Introducerea screening-ului periodic al complicațiilor cronice se pierde adesea din vedere în multitudinea de probleme de rezolvat în această perioadă.

23.3.3. Tipuri de transfer la adulți

Tranziția se face fie prin părăsirea centrului dedicat copiilor și migrarea la cel pentru adulți, fie prin rămânerea în același centru de diabet, dacă există local posibilitatea tehnică de preluare a tinerilor adulți.

Dacă tranziția implică schimbarea medicului curant, ideal ar fi ca noul medic să participe de la distanță la una din ultimele consultații de diabet pediatric. Această abordare este extrem de rar întâlnită în România și ar trebui să se schimbe în viitor. În lipsa unui dosar electronic al pacientului funcțional la nivel național, eliberarea unei scrisori medicale cu evoluția detaliată a cazului este obligatorie pentru un bun transfer al informațiilor.

Disponibilitatea medicului care a urmărit anterior copilul de a verifica de la distanță integrarea fostului său pacient în primele șase luni de tranziție aduce beneficii substanțiale.[2]

Posibilitatea de a nu schimba medicul la trecerea la îngrijirea de adult este posibilă în cazul unui medic curant cu pregătire atât în domeniul diabetului pediatric, cât și a celui de la adult. Acest

lucru este întâlnit mai degrabă în ambulatoriul aflat în afara unor centre mari de diabet. Doar o parte din problemele tranziției se rezolvă în acest fel.

23.3.4. Etape

Cele trei etape ale tranziției sunt pregătirea timpurie, pregătirea propriu-zisă și transferul.[1,3]

Pregătirea în vederea tranziției la adulți începe la copilul aflat în ultimele clase gimnaziale. În această etapă, copilul află de existența îngrijirii de adult și înțelege că, la un moment dat, va trebui foarte probabil să se despartă de actualul medic. Treptat copilul începe să se auto-îngrijească, iar supravegherea părinților se reduce treptat.

Pregătirea propriu-zisă se face pe parcursul liceului și cuprinde transferul a cât mai multe informații legate de îngrijirea bolii și organizarea administrativă a sistemului de sănătate. Un element cheie în această etapă este co-interesarea copilului și păstrarea calității comunicării medic-familie-pacient.

Transferul la adulți se realizează în general în clasa a XII-a, pe măsură ce fiecare adolescent ajunge treptat să împlinească 18 ani. La acest moment este importantă verificarea cunoștințelor legate de diabet ale pacientului, cu scopul completării rapide a educației specifice.

Urmează stabilirea unui plan de acțiune, cu pași bine stabiliți, eliberarea unei scrisori medicale cu ample informații despre istoric și urmărirea punerii în practică a planului de transfer. De obicei punerea în practică a planului este deficitară. Motivația cea mai frecventă este lipsa de timp datorată programului supraaglomerat și lipsa de comunicare atât cu medicul de la adulți, cât și cu cel anterior, de la copii.

23.3.5. Concluzii

Tranziția este o etapă dificilă din viața copilului aflat la vârsta maturității legale, dar nu întotdeauna psihologice. Schimbările profunde din această perioadă pot duce la dezechilibre metabolice variabile ca importanță, uneori însă severe.[1,3]

Cu răbdare, planificare atentă, implicare activă atât a medicului de la copii cât și a familiei, tranziția se poate desfășura cu succes și minim de disconfort pentru pacient.

Bibliografie:

1. American Diabetes Association. 14. Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes - 2025. Diabetes Care. 2025;48(Suppl 1):S283-S305

2. Agarwal S, Garvey KC, Raymond JK, Schutta MH. Telehealth to support transition in young adults with diabetes. Pediatr Diabetes. 2021;22(4):541-549

3. de Wit M, Gajewska KA, Goethals ER, McDarby V, Zhao X, Hapunda G, Delamater AM, DiMeglio LA. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Psychological care of children, adolescents and young adults with diabetes. Pediatr Diabetes. 2022 Dec;23(8):1373-1389

Secțiunea 24. Diabetul la vârstnici

Capitolul 24.1. Ținte terapeutice și strategii de tratament

Mihaela Simona Popoviciu, Anca Cristina Ferician

24.1.1. Introducere

Diabetul zaharat tip 2 (DZ2) la persoanele în vârstă reprezintă o entitate clinică specifică, caracterizată printr-o mare diversitate în ceea ce privește starea funcțională, abilitățile cognitive, prezența bolilor asociate și speranța de viață. Îmbătrânirea intensifică vulnerabilitatea metabolică, așa că obiectivele terapeutice trebuie să fie adaptate într-un mod realist și personalizat.[12]

Spre deosebire de pacienții adulți tineri sau de vârstă medie, pentru persoanele în vârstă nu se urmărește un control glicemic strict. În schimb, se preferă un management echilibrat al glicemiei, care să minimizeze riscul de hipoglicemie, să sprijine autonomia funcțională și să prevină complicațiile cronice progresive.[3] De asemenea, abordarea terapeutică trebuie să fie simplă, sigură și să ia în considerare contextul social, precum și preferințele pacientului. Managementul DZ2 la persoanele în vârstă implică o abordare integrată și multidisciplinară, axată pe pacient. Este esențial să se găsească un echilibru între avantajele metabolice și riscurile asociate tratamentului, considerându-le prioritare.

24.1.2. Ținte terapeutice la vârstnicul cu diabet zaharat tip 2

Managementul terapeutic al DZ2 la vârstnici nu se bazează pe un sistem standardizat, ci trebuie personalizat în funcție de caracteristicile fiecărui pacient. Organizațiile internaționale, cum ar fi ADA, EASD și IDF, sugerează stabilirea unor obiective flexibile, adaptate la starea funcțională a pacientului, riscul de hipoglicemie, prezența altor afecțiuni și speranța de viață.[4,5]

24.1.2.1. Ținta glicemică (HbA1c)

Pentru pacienții vârstnici activi, care au comorbidități minime și o funcție cognitivă bună, pot fi urmărite ținte comparabile cu cele ale adulților tineri (HbA1c < 7–7,5%), în condițiile în care tratamentul este sigur și bine tolerat. La pacienții fragili, cu multiple comorbidități sau cu un risc mai mare de hipoglicemie, se sugerează menținerea unui nivel al HbA1c între 7,5–8%, evitând, în același timp, tratamentele care pot provoca hipoglicemie (de exemplu, sulfoniluree și insulină intensificată). Pentru pacienții cu o speranță de viață redusă sau cu dizabilități grave, obiectivul ar putea fi mai mic de 8,5%, concentrându-ne pe asigurarea confortului și prevenirea simptomelor cauzate de hiperglicemie.[6]

24.1.2.2. Ținta glicemiei bazale și postprandiale

Valorile considerate acceptabile pentru glicemia a jeun se situează între 90 și 150 mg/dL, iar cele postprandiale sub 180 mg/dL, însă aceste repere trebuie întotdeauna corelate cu simptomatologia, comorbiditățile pacientului și riscul individual de hipoglicemie.

24.1.2.3. Ținta tensiunii arteriale

Controlul tensiunii arteriale reprezintă un alt aspect esențial, dat fiind că hipertensiunea este frecventă la vârstnicii cu diabet și se asociază cu un risc crescut de evenimente cardiovasculare și progresie a nefropatiei. Cu toate acestea, la această categorie de pacienți, este necesară o atenție sporită pentru a evita hipotensiunea ortostatică sau scăderea perfuziei cerebrale.[7] În general, se recomandă o valoare a tensiunii arteriale sub 130/80 mmHg la majoritatea vârstnicilor, dar la pacienții fragili, cu risc de hipotensiune ortostatică poate fi acceptată și o țintă mai permisivă, între 130-139/80-89 mmHg, cu condiția monitorizării atente. Valorile sub 120/70 mmHg trebuie evitate în cazul pacienților vârstnici. Medicamentele cel mai frecvent utilizate sunt inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA),

blocanții receptorilor de angiotensină (ARA II) și blocanții canalelor de calciu, ajustați în funcție de comorbidități și funcția renală.

24.1.2.4. Țintele profilului lipidic

Dislipidemia este o componentă frecventă și importantă în evaluarea riscului cardiovascular la vârstnici. Studiile arată că tratamentul cu statine poate aduce beneficii chiar și după vârsta de 75 de ani, mai ales la pacienții cu antecedente cardiovasculare.[8] Ținta terapeutică pentru LDL-colesterol se stabilește în funcție de nivelul de risc: sub 70 mg/dL pentru cei cu risc înalt, sub 55 mg/dL pentru cei cu risc cardiovascular foarte înalt și sub 100 mg/dL pentru cei cu risc moderat sau fără istoric cardiovascular. În practică, se preferă statinele cu profil de siguranță cunoscut (ex: atorvastatină, rosuvastatină).

24.1.2.5. Ținta greutății corporale

Greutatea corporală rămâne un parametru important, dar interpretarea sa trebuie să țină cont de contextul clinic. Obezitatea sarcopenică este frecventă la vârstnicii cu diabet zaharat tip 2, dar intervențiile nutriționale sau farmacologice pentru reducerea greutății trebuie să fie echilibrate și adaptate funcției fizice.[9] În caz de obezitate severă sau boală hepatică steatozică asociată disfuncției metabolice (MASLD), se poate urmări o reducere ponderală de 5–10% în decurs de șase luni. La vârstnicii fragili sau subnutriți, prioritatea devine menținerea masei musculare și nu scăderea în greutate agresivă. Agoniștii receptorului GLP-1, precum semaglutida, pot fi utilizați cu prudență, în special la pacienții cu funcție renală păstrată și toleranță digestivă bună.

24.1.2.6. Ținta nutrițională și statusul funcțional

Statusul nutrițional influențează direct prognosticul la pacientul vârstnic. Malnutriția, frecvent subdiagnosticată, contribuie la fragilitate, sarcopenie și un risc crescut de complicații. Se recomandă un aport proteic de 1–1,3 g/kg/zi, adaptat în funcție de funcția renală.[10] Instrumentele validate, precum Mini Nutritional Assessment, sunt utile pentru identificarea riscului nutrițional.[11] Totodată, este necesar un aport caloric adecvat, între 25 și 30 kcal/kg/zi, precum și o hidratare corectă și un consum suficient de fibre. Intervențiile nutriționale trebuie adaptate gradului de activitate fizică, eventualelor tulburări de deglutiție, afectării dentiției și toleranței digestive.

24.1.3. Strategii de management personalizat la pacientul vârstnic cu diabet zaharat tip 2

Strategia terapeutică în DZ2 la vârstnici trebuie să pornească de la principiul individualizării, adică adaptarea tratamentului la condițiile biologice, funcționale, cognitive și sociale ale pacientului. Ghidurile ADA și IDF recomandă o abordare comprehensivă, cu obiective terapeutice flexibile și sigure.[4,5,12]

24.1.3.1. Evaluare comprehensivă inițială

În ceea ce privește strategia de tratament, abordarea personalizată rămâne esențială. Adaptarea intervențiilor terapeutice la condițiile biologice, cognitive și sociale ale pacientului trebuie să stea la baza oricărui plan terapeutic. Ghidurile internaționale ADA și IDF subliniază importanța unei evaluări inițiale cuprinzătoare, care să includă statusul funcțional, testat prin metode precum Short Physical Performance Battery (SPPB test de performanță fizică pentru membrele inferioare) sau ADL/IADL (Activitățile de bază și instrumentale ale vieții zilnice), evaluarea cogniției prin MMSE (Mini-Mental State Examination)[8] sau MoCA (Montreal Cognitive Assessment),[9] fragilitatea prin Clinical Frailty Scale și riscurile asociate: hipoglicemie, căderi sau spitalizări recente. În paralel, se evaluează statusul nutrițional utilizând scoruri validate, precum MNA (Mini Nutritional Assessment).[11]

24.1.3.2. Alegerea terapiei hipoglicemiante

Alegerea terapiei hipoglicemiante se bazează pe evitarea medicamentelor cu risc crescut de hipoglicemie, cum ar fi sulfonilureele sau schemele complexe de insulină. Se preferă terapii sigure, cu beneficii extra-glicemice, precum iSGLT2 (inhibitori ai cotransportorului sodiu-glucoză 2 cu beneficiu cardio-renal)[4,5] sau GLP-1 RA (agoniști ai receptorului GLP-1 cu beneficiu de reducere ponderală și reducere a riscului CV.[3] Metforminul rămâne o opțiune valabilă în cazul în care funcția renală este păstrată (eGFR >30 ml/min) și toleranța digestivă este bună.

24.1.3.3. Simplificarea schemei terapeutice

Simplificarea schemei terapeutice este esențială pentru creșterea aderenței și reducerea riscului de erori. Se încurajează monoterapia sau biterapia cu risc scăzut de hipoglicemie, iar insulinoterapia complexă ar trebui evitată la pacienții cu dizabilități funcționale, tulburări cognitive sau fără suport familial adecvat.[6] Formulările simple, cu administrare unică zilnică și combinațiile fixe sunt de preferat în acest context pentru aderență și siguranță.

24.1.3.4. Monitorizarea și reevaluarea periodică

Monitorizarea trebuie realizată periodic, cel puțin la șase luni, incluzând reevaluarea funcțională (SPPB), nutrițională (MNA) și cognitivă (MMSE/MoCA), dar și analiza parametrilor clinici – greutata, tensiuna arterială, HbA1c și funcția renală. Este importantă și evaluarea tolerabilității și aderenței la tratament, precum și identificarea evenimentelor adverse, cum ar fi căderile, hipoglicemiile sau infecțiile.

24.1.4. Concluzii

În concluzie, managementul diabetului zaharat tip 2 la pacientul vârstnic necesită o abordare individualizată, care să țină cont de fragilitate, comorbidități multiple, statusul funcțional și cognitiv, precum și de speranța de viață.[1,2,5] Țintele terapeutice nu trebuie să fie uniforme, ci adaptate realist, cu prioritate pentru siguranță și menținerea calității vieții, mai degrabă decât pentru control metabolic agresiv.[4–6]

Selecția tratamentului trebuie să privilegieze siguranța glicemică, simplitatea schemei și protecția cardio-renală, evitând regimurile complexe sau cu risc de hipoglicemie.[3,4,6] Evaluarea comprehensivă, prin instrumente validate precum SPPB, MMSE, MNA și Clinical Frailty Scale, permite ajustarea în timp a obiectivelor și terapiei.[1,8,9,11]

Într-un context de îmbătrânire accelerată a populației, este esențială dezvoltarea unor modele de îngrijire integrate și multidisciplinare, în care pacientul și familia să fie implicați activ în luarea deciziilor.[5,12]

Bibliografie:

1. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146–M156.
2. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31.
3. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S158–S190.
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S1–S291.
5. International Diabetes Federation. *Managing Older People with Type 2 Diabetes: Global Guideline*. IDF, 2013.

6. Sinclair AJ, Dunning T, Rodriguez-Mañas L. Diabetes in older people: new insights and remaining challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(4):275–285.
7. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: SPRINT randomised trial. *JAMA*. 2016;315(24):2673–2682.
8. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis. *Lancet*. 2015;385(9976):1397–1405.
9. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes: systematic overview. *Diabetologia*. 2005;48(12):2460–2469.
10. Deutz NEP, Bauer JM, Barazzoni R, et al. Protein Intake and Exercise for Optimal Muscle Function with Ageing: Recommendations. *Clin Nutr*. 2014;33(6):929–936.
11. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its application in evaluating the nutritional status of elderly patients. *Nutrition*. 1999;15(2):116–122.
12. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults: a consensus report. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(12):2342–23

Capitolul 24.2. Comorbidități

Mihaela Simona Popoviciu, Anca Cristina Ferician

24.2.1. Introducere

Pacientul vârstnic cu diabet zaharat tip 2 (DZ2) reprezintă o categorie extrem de heterogenă, caracterizată prin prezența frecventă a comorbidităților multiple, fragilității, polimedicației și a unui risc funcțional crescut. Conform ghidurilor ADA 2023 și IDF 2022, managementul comorbidităților este o componentă esențială a tratamentului personalizat în DZ2 la vârstnici, influențând prognosticul global, aderența și calitatea vieții.[1,2]

Printre cele mai frecvente comorbidități se numără fragilitatea, sarcopenia, boala cardiovasculară, boala cronică de rinichi, declinul cognitiv și depresia. Acestea pot interfera direct cu controlul metabolic și pot impune adaptarea țintelor terapeutice, inclusiv evitarea hipoglicemiei și menținerea independenței funcționale.[2,3,4]

Ghidurile EASD/ADA 2023 subliniază necesitatea unei evaluări multidimensionale care să includă funcția fizică, cognitivă, statusul nutrițional, comorbiditățile și preferințele pacientului.[3] În același timp, ESC 2023 atrage atenția asupra riscului cardiovascular crescut la vârstnici, în contextul diabetului și al altor afecțiuni cronice.[5]

Prin urmare, evaluarea și gestionarea comorbidităților nu reprezintă doar o componentă complementară, ci una centrală a îngrijirii pacientului vârstnic cu DZ2.

24.2.2. Fragilitatea

Fragilitatea este definită ca o stare de vulnerabilitate crescută, asociată cu scăderea rezervei fiziologice și a capacității organismului de a răspunde la stresori. La pacienții vârstnici cu diabet zaharat tip 2, fragilitatea este frecventă și se asociază cu risc crescut de hipoglicemie, pierdere funcțională, spitalizări repetate și mortalitate prematură.[6,7]

Conform consensului EASD/ADA 2023 și recomandărilor IDF, identificarea fragilității este un pas esențial în personalizarea țintelor terapeutice și în alegerea tratamentului, mai ales în ceea ce privește evitarea terapiei intensive sau complexe.[1,2,3]

Fragilitatea poate fi evaluată prin fenotipul Fried, care include cinci criterii – pierdere involuntară în greutate, oboseală, forță musculară scăzută, mers lent și activitate fizică redusă, dintre care trei sau mai multe definesc starea de fragilitate.[6] Alte instrumente utile sunt Clinical Frailty Scale (CFS), o scală geriatrică vizuală, de la 1 (viguros) la 9 (terminal), și scoruri precum Groningen Frailty Indicator sau Edmonton Frailty Scale.

Din punct de vedere terapeutic, se preferă ținte glicemice moderate (HbA1c 7,5–8,5%),[2] se evită tratamentele cu risc hipoglicemic (de exemplu, sulfoniluree sau insulină intensificată) și se prioritizează intervenții precum nutriția adecvată, exercițiile fizice ușoare, suplimentarea cu vitamina D și deprescribing-ul (optimizarea tratamentelor cronice).[7,8]

24.2.3. Sarcopenia și obezitatea sarcopenică

Sarcopenia este definită ca pierderea progresivă și generalizată a masei musculare, forței și funcției, cu impact asupra mobilității și riscului de cădere. La pacienții vârstnici cu diabet zaharat tip 2, sarcopenia este semnificativ mai frecventă decât în populația generală și contribuie la fragilitate, dizabilitate și scăderea calității vieții.[9]

Obezitatea sarcopenică reprezintă coexistența masei grase crescute cu masă musculară redusă, fenomen frecvent în DZ2, mai ales la vârstnici sedentari sau cu sindrom metabolic. Această combinație agravează rezistența la insulină și riscul cardiovascular, dar este adesea subdiagnosticată.[10]

Diagnosticul se bazează pe chestionare precum SARC-F, care evaluează forța, mersul, ridicarea de pe scaun, urcatul scărilor și căderile,[11] teste funcționale precum SPPB, măsurarea forței de prindere și evaluarea masei musculare prin bioimpedanță sau DXA.

Managementul sarcopeniei include un aport proteic crescut (1–1,2 g/kg/zi), ajustat funcției renale (la pacienții cu eGFR <30 mL/min se recomandă 0,8 g/kg/zi),[12] suplimentarea cu vitamina D când este necesar, exerciții fizice progresive și evitarea pierderii necontrolate în greutate în timpul tratamentului cu GLP-1 RA sau iSGLT2 la vârstnicii fragili.[2]

Sarcopenia nu este doar o consecință a îmbătrânirii, ci un factor activ în declinul metabolic, iar intervenția precoce este esențială în menținerea autonomiei pacienților vârstnici cu DZ2.[10]

24.2.4. Boala cardiovasculară aterosclerotică (ASCVD)

Boala cardiovasculară aterosclerotică este principala cauză de mortalitate la pacienții vârstnici cu diabet zaharat tip 2. Prevalența este crescută în rândul persoanelor >65 ani, iar riscul este adesea subestimat din cauza vârstei biologice, prezenței multiplelor comorbidități și prezentărilor clinice atipice.[3,4] Printre formele clinice frecvente se numără cardiopatia ischemică (inclusiv infarctul silențios), boala cerebrovasculară (AVC ischemic, AIT) și boala arterială periferică.

Conform ghidurilor ADA și ESC 2023, toți pacienții vârstnici cu DZ2 și istoric de ASCVD trebuie considerați cu risc foarte înalt, necesitând intervenții multifactoriale.[3,5] Se recomandă atingerea unei ținte LDLc sub 55 mg/dL și o reducere cu cel puțin 50% din valoare inițială,[5] administrarea de statine în doze moderate sau intense, în funcție de toleranță și speranța de viață, și utilizarea antidiabeticelor cu beneficiu cardiovascular demonstrat. GLP-1 RA (semaglutid, dulaglutid) reduc evenimentele cardiovasculare majore, iar iSGLT2 (empagliflozin, dapagliflozin) reduc spitalizările pentru insuficiență cardiacă și oferă protecție renală. Controlul tensiunii arteriale trebuie urmărit cu o țintă sub 140/90 mmHg; la pacienții fragili poate fi acceptată o valoare sub 150/90 mmHg.[4,6]

La vârstnici, obiectivul principal nu este doar controlul glicemic, ci și reducerea riscului cardiovascular total, printr-o strategie echilibrată și sigură.[2,5]

24.2.5. Boala cronică de rinichi (BCR)

Boala cronică de rinichi este o complicație frecventă și severă la pacienții vârstnici cu diabet zaharat tip 2. Prevalența BCR crește odată cu vârsta, iar asocierea cu DZ2 determină un risc suplimentar de progresie către boală renală terminală, evenimente cardiovasculare și mortalitate.[13]

Conform ghidului KDIGO 2022, BCR se definește prin scăderea ratei de filtrare glomerulară estimată (eGFR <60 mL/min/1,73 m²), și/sau albuminurie >30 mg/g (A2–A3), persistentă >3 luni.[14] Evaluarea periodică a funcției renale este esențială, întrucât mulți vârstnici cu DZ2 au BCR în stadii avansate, dar asimptomatică. În ceea ce privește strategia terapeutică, iSGLT2 (empagliflozin, dapagliflozin) sunt recomandate ca primă linie la pacienții cu DZ2 și CKD (eGFR >20mL/min), pentru protecție renală și cardiovasculară.[13] Blocantele sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS), precum inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau blocanții receptorilor de angiotensină (BRA), sunt utile la pacienții cu albuminurie persistentă. Finerenona poate fi adăugată pacienților cu albuminurie persistentă, cu monitorizarea potasemiei. Toate medicamentele trebuie ajustate în funcție de eGFR, iar monitorizarea atentă a hiperpotasemiei, acidozei metabolice și riscului de hipoglicemie este necesară, din cauza reducerii eliminării renale. Țintele recomandate includ tensiunea arterială sub 140/90 mmHg (sau sub 130/80 mmHg la pacienți selecționați) și un nivel al HbA1c cuprins între 7,0–8,0%, în funcție de fragilitate și comorbidități.[2]

24.2.6. Declinul cognitiv

Declinul cognitiv este o comorbiditate frecventă și adesea subdiagnosticată în rândul pacienților vârstnici cu diabet zaharat tip 2. Prevalența tulburărilor cognitive ușoare (MCI) și a demenței este de 2–3 ori mai mare la persoanele cu DZ comparativ cu cele fără, în special în prezența hipoglicemiilor recurente, a controlului glicemic oscilant și a bolii vasculare cerebrale.[15,16]

Mecanismele implicate includ hiperglicemia cronică, care determină stres oxidativ și disfuncție neuronală, microangiopatia cerebrală diabetică, episoadele repetate de hipoglicemie severă, asociate cu neurotoxicitate, precum și inflamația sistemică și insulinorezistența cerebrală.

Instrumentele de screening recomandate sunt MMSE (Mini-Mental State Examination) – pentru evaluarea globală cognitivă[17] – și MoCA (Montreal Cognitive Assessment), considerat mai sensibil pentru detectarea tulburărilor ușoare.[18] Ambele teste sunt utile în practica clinică pentru orientarea diagnosticului și ajustarea regimului terapeutic.

Din punct de vedere terapeutic, se recomandă evitarea tratamentelor cu risc hipoglicemic, precum sulfonilureele și schemele complexe de insulină, preferându-se molecule cu profil sigur, cum sunt DPP-4i, iSGLT2 și GLP-1 RA. Obiectivele glicemice trebuie ajustate, vizând un nivel al HbA1c între 7,5–8,5%, în funcție de severitatea tulburării cognitive.[2,3] Este indicată implicarea familiei și a aparținătorilor în monitorizarea și administrarea tratamentului, precum și încurajarea exercițiului cognitiv și a socializării active.

Identificarea precoce a declinului cognitiv este esențială pentru prevenirea decompensărilor metabolice și menținerea autonomiei pacientului vârstnic cu DZ2.

24.2.7. Depresia și anxietatea

Depresia și tulburările anxioase sunt comorbidități comune la pacienții vârstnici cu diabet zaharat tip 2 și influențează negativ controlul metabolic, aderența la tratament și prognosticul funcțional. Prevalența depresiei la vârstnicii cu DZ2 este estimată la 20–30%, fiind adesea subdiagnosticată.[19]

Mecanismele implicate sunt bidirecționale: diabetul crește riscul de depresie prin stres cronic, inflamație sistemică și afectare neurovasculară, în timp ce depresia, la rândul ei, crește rezistența la insulină, afectează stilul de viață și aderența terapeutică.

Instrumentele de screening recomandate sunt Geriatric Depression Scale (GDS), un chestionar validat pentru vârstnici,[20] și PHQ-9, care poate fi utilizat pentru evaluare periodică. Evaluarea trebuie efectuată în mod regulat, inclusiv în centrele de diabet.

Din perspectiva managementului, psihoterapia cognitiv-comportamentală (CBT), suportul social și intervențiile comportamentale s-au dovedit eficiente. La nevoie, se pot utiliza antidepresive de generație nouă, cu profil metabolic neutru, cum ar fi inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS). Se recomandă evitarea benzodiazepinelor și a antidepresivelor triciclice la vârstnicii fragili, iar statusul funcțional și riscul suicidar trebuie monitorizate atent. Ghidurile internaționale recomandă integrarea evaluării psihiatrice și a intervențiilor psihoeducaționale în planul de îngrijire a pacientului vârstnic cu DZ2.[2,3]

24.2.8. Tulburările de somn

Tulburările de somn sunt frecvente la vârstnicii cu diabet zaharat tip 2, influențând negativ controlul glicemic, funcția cognitivă, statusul psihologic și calitatea vieții. Cele mai întâlnite sunt apneea obstructivă de somn, insomnia, somnul fragmentat și sindromul picioarelor neliniștite.[21]

Apneea obstructivă de somn (OSA) este frecventă la persoanele cu obezitate abdominală și diabet tip 2 și se asociază cu hipoxie intermitentă, activare simpatică și rezistență la insulină. La vârstnici, simptomele pot fi atipice, manifestându-se prin somnolență ușoară, fatigabilitate sau tulburări de concentrare. Ca instrument de screening este recomandat instrumentul STOP-Bang, cu un prag ideal

de triaj pentru polisomnografie mai mare sau egal cu 3 puncte, care este sensibil și ușor de aplicat în ambulatoriu.[22]

Alte tulburări de somn întâlnite includ insomnia cronică, frecventă și agravată de depresie, durere cronică sau polimedicație, precum și tulburările de ritm circadian, accentuate de izolare socială și inactivitate.

Intervențiile recomandate includ igiena somnului (stabilirea unor rutine regulate, evitarea ecranelor și a stimulenților), tratamentul comorbidităților asociate (depresie, durere, hipoglicemii nocturne), utilizarea terapiei CPAP în cazurile de OSA moderat–severă, precum și evitarea benzodiazepinelor și a hipnoticelor sedative cu durată lungă de acțiune la pacienții vârstnici fragili.

Identificarea tulburărilor de somn și corectarea acestora reprezintă o verigă importantă în îmbunătățirea controlului metabolic și funcțional la vârstnicii cu DZ2.[21,22]

24.2.9. MASLD (boala hepatică steatotică asociată disfuncției metabolice)

MASLD (Metabolic dysfunction Associated Steatotic Liver Disease), anterior denumită NAFLD, este una dintre cele mai frecvente comorbidități ale diabetului zaharat tip 2, afectând până la 70% dintre pacienți, inclusiv la vârstnici.[23] MASLD este parte integrantă a spectrului disfuncției metabolice și se asociază cu risc crescut de fibroză hepatică avansată, boală cardiovasculară și cancer hepatocelular.

Diagnosticul se bazează pe evidențierea steatozei hepatice prin ecografie, elastografie sau RMN, în prezența sindromului metabolic și în absența altor cauze, precum consumul de alcool sau infecțiile virale. FIB-4 score și NAFLD fibrosis score pot fi utilizate pentru trierea riscului de fibroză avansată, chiar și la vârstnici. MASLD amplifică rezistența la insulină, dislipidemia și inflamația sistemică și este asociată cu boală cardiovasculară prematură, fiind considerată un marker de risc cardiovascular.

Scăderea ponderală, ideal între 7 și 10% (pentru reducerea steatozei) respectiv 10-15% (pentru reducerea inflamației și a fibrozei), reprezintă tratamentul cel mai eficient, chiar și la vârstnici.[2] Se recomandă dietă de tip mediteranean, reducerea consumului de fructoză și alimente procesate, precum și exerciții fizice adaptate vârstei. Terapia farmacologică include pioglitazona și agoniștii receptorului GLP-1, cum ar fi semaglutida, care au dovezi pentru reducerea steatozei și fibrozării.[23]

La pacienții vârstnici, este esențială monitorizarea funcției hepatice, evaluarea riscului de progresie și integrarea tratamentului într-o strategie globală de combatere a sindromului metabolic.

24.2.10. Tulburări de echilibru și risc de cădere

Tulburările de echilibru sunt frecvente la pacienții vârstnici cu diabet zaharat tip 2, reprezentând un factor major de risc pentru căderi, fracturi și spitalizări. Acestea rezultă dintr-o combinație de factori precum neuropatia periferică, afectarea senzorială, sarcopenia, hipotensiunea ortostatică și polimedicația.[24]

Neuropatia diabetică afectează propriocepția și coordonarea, în timp ce retinopatia și tulburările vestibulare contribuie la instabilitate. Hipotensiunea ortostatică este agravată de medicația antihipertensivă, diuretice și vârsta înaintată, iar sarcopenia reduce forța musculară necesară pentru menținerea posturii.

Evaluarea riscului se poate face prin SPPB (Short Physical Performance Battery), unde un scor sub 9 indică o funcție fizică scăzută, prin testul TUG (Timed Up and Go), în care un timp mai mare de 12 secunde sugerează un risc crescut de cădere, precum și prin analiza istoricului de căderi în ultimele 12 luni, acesta fiind un predictor semnificativ.

Intervențiile recomandate includ corectarea tulburărilor vizuale și auditive, reevaluarea medicației și deprescribing-ul acolo unde este necesar, antrenamentele de echilibru și forță, cum ar fi exercițiile Otago și fiziokinetoterapia, suplimentarea cu vitamina D și proteine, precum și adaptările mediului domiciliu prin instalarea barelor de sprijin și asigurarea unei iluminări adecvate.

Prevenirea căderilor este un obiectiv esențial în menținerea independenței și a calității vieții pacientului vârstnic cu DZ2.[24]

24.2.11. Durerea cronică (musculo-scheletală, neuropatică)

Durerea cronică este frecventă la pacienții vârstnici cu diabet zaharat tip 2, dar este adesea subraportată și subtratată. Poate fi de origine musculo-scheletală (artroză, lombalgie, sarcopenie) sau neuropatică, secundară neuropatiei diabetice periferice [25].

Durerea musculo-scheletală apare frecvent în osteoartrită, osteoporoză sau deformări posturale, fiind exacerbată de sedentarism, obezitate și sarcopenie. La vârstnici, această formă de durere contribuie la declin funcțional, depresie și izolare socială.

Durerea neuropatică diabetică se manifestă prin arsură, parestezii, hipersensibilitate și tulburări de somn, poate avea o intensitate severă și are un impact profund asupra calității vieții, necesitând diferențierea de alte cauze, cum ar fi radiculopatiile sau compresiile nervoase.

Evaluarea se face prin Scala Numerică a Durerii (NRS) și chestionare specifice precum DN4 sau LANSS, alături de evaluarea funcțională și a impactului durerii asupra somnului și activităților zilnice.

Managementul include, pentru durerea neuropatică, antidepresive triciclice (cu precauție), gabapentinoide și duloxetină,[25] iar pentru durerea articulară se recomandă paracetamol, antiinflamatoare nesteroidiene ocazional (cu monitorizare) și fizioterapie. Se evită opioidele și benzodiazepinele în regim cronic, iar exercițiul fizic adaptat și reabilitarea funcțională sunt considerate esențiale.

Abordarea durerii cronice la vârstnicul cu DZ2 trebuie să fie multimodală și să țină cont de fragilitate, status cognitiv și interacțiuni medicamentoase.

24.2.12. Constipația cronică (cu criterii Roma IV)

Constipația cronică este o problemă frecventă la pacienții vârstnici cu diabet zaharat tip 2, datorată unor factori multipli, inclusiv neuropatia autonomă, imobilitatea, medicația și aportul inadecvat de fibre și lichide.[26]

Criteriile Roma IV pentru constipația funcțională includ prezența a cel puțin două dintre următoarele simptome în 25% din scaune, pe o perioadă de cel puțin trei luni, cu debut de minimum șase luni înainte de diagnostic: efort excesiv la defecație, scaune tari sau fragmentate (tip 1–2 pe scala Bristol), senzație de evacuare incompletă, senzație de obstrucție anorectală, utilizarea manevrelor manuale pentru evacuare și mai puțin de trei scaune spontane pe săptămână.[26]

Evaluarea constipației se bazează pe anamneză detaliată și examen clinic, excluderea cauzelor secundare precum obstrucția, medicația sau hipotiroidismul, precum și evaluarea nutrițională și a hidratării.

Managementul include creșterea aportului de fibre și lichide, exercițiul fizic regulat adaptat condiției pacientului, administrarea de laxative osmotice sau stimulante pe termen scurt, conform recomandărilor, și tratarea cauzelor subiacente, cum ar fi neuropatia sau medicația.

O abordare multidisciplinară este necesară pentru a preveni complicațiile și a îmbunătăți calitatea vieții pacientului vârstnic cu DZ2.

24.2.13. Tulburări senzoriale (vizuale și auditive)

Tulburările senzoriale sunt frecvente la pacienții vârstnici cu diabet zaharat tip 2, influențând semnificativ capacitatea de autogestionare a bolii și riscând să conducă la izolare socială și depresie.[27]

Tulburările vizuale includ cataracta și retinopatia diabetică, care sunt principalele cauze de afectare vizuală. Scăderea acuității vizuale afectează mobilitatea, aderența la tratament și detectarea hipoglicemiilor. Evaluarea oftalmologică anuală este recomandată pentru detectarea precoce și tratamentul adecvat.

Tulburările auditive, în special hipoacuzia senzorineurală, sunt frecvente și pot agrava izolarea socială. Screeningul auditiv periodic și utilizarea aparatelor auditive contribuie la îmbunătățirea calității vieții.

Se recomandă corectarea deficitelor senzoriale prin intervenții adecvate, precum utilizarea de ochelari sau aparate auditive, adaptarea materialelor educaționale cu font mărit și contrast crescut, precum și suport psihosocial pentru prevenirea izolării și depresiei.

Gestionarea tulburărilor senzoriale este esențială pentru menținerea independenței și calității vieții în diabetul vârstnic.[27]

24.2.14. Anemia

Anemia este o comorbiditate frecventă la pacienții vârstnici cu diabet zaharat tip 2 și are o etiologie multifactorială, incluzând inflamația cronică, insuficiența renală diabetică, deficitele nutriționale și medicamentele.[28]

Anemia agravează fatigabilitatea, scade performanța fizică și crește riscul de spitalizare și mortalitate. Se asociază cu o calitate redusă a vieții și complicații cardiovasculare. Evaluarea se face prin hemogramă completă, feritină, capacitate totală de legare a fierului, vitamina B12 și acid folic, precum și prin excluderea cauzelor tratabile, cum ar fi sângerările gastrointestinale.

Managementul constă în corectarea deficitelor nutriționale și tratarea cauzelor subiacente, optimizarea controlului renal și diabetologic, iar în cazuri selecționate, se pot utiliza transfuzii sau eritropoietină, conform recomandărilor geriatrice. Evaluarea și tratarea anemiei sunt parte integrantă a managementului holistic al pacientului vârstnic cu DZ2.[28]

24.2.15. Infecții recurente

Pacienții vârstnici cu diabet zaharat tip 2 prezintă o susceptibilitate crescută la infecții recurente, datorită imunosupresiei induse de hiperglicemie, afectării microvasculare și modificărilor imunologice legate de vârstă (imunosenescență).[29]

Tipurile frecvente de infecții includ infecțiile urinare recurente, infecțiile cutanate precum celulita sau ulcerele, și infecțiile respiratorii, inclusiv pneumoniile. Prevenția și managementul acestor infecții presupun un control glicemic optimizat pentru a reduce riscul infecțiilor, vaccinări periodice recomandate, precum vaccinul gripal anual, cel pneumococic și pentru zona zoster,[29] igienă riguroasă și monitorizarea leziunilor cutanate, precum și tratamentul prompt și adecvat al infecțiilor pentru a evita complicațiile. Prevenirea infecțiilor recurente este vitală pentru menținerea stării generale și reducerea spitalizărilor la pacienții vârstnici cu DZ2.

24.2.16. Probleme nutriționale și malnutriția proteică-energetică

Malnutriția proteică-energetică este frecventă la pacienții vârstnici cu diabet zaharat tip 2, având consecințe grave asupra funcției imune, capacității de recuperare și a riscului de complicații.[30]

Cauzele includ scăderea apetitului și modificări ale gustului, tulburările gastrointestinale, inclusiv gastropareza diabetică, polimedicația și comorbiditățile asociate, cum ar fi depresia și demența, precum și dificultățile sociale și economice.

Evaluarea statusului nutrițional presupune utilizarea unor instrumente validate, precum Mini Nutritional Assessment (MNA),[11] alături de monitorizarea greutății corporale, a masei musculare și a parametrilor biochimici.

Intervențiile recomandate includ un plan nutrițional individualizat, cu accent pe un aport proteic crescut (1–1,2 g/kg/zi) și calorii adecvate, suplimentare cu vitamine și minerale, după caz, educație nutrițională și implicarea familiei, precum și suport social și psihologic pentru combaterea izolării și anorexiei.

Abordarea precoce și integrată a malnutriției poate preveni declinul funcțional și complicațiile asociate în diabetul vârstnic.[30]

Bibliografie:

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S1–S291.
2. International Diabetes Federation. Managing Older People with Type 2 Diabetes: Global Guideline. IDF, 2013.
3. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A consensus report by ADA and EASD. *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669–2701.
4. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction *N Engl J Med*. 2019;381:1995 2008.
5. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2023;44(11):1299–1426.
6. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146–M156.
7. Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381(9868):752–762.
8. Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: a review. *Eur J Intern Med*. 2016;31:3 10.
9. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31.
10. Srikanthan P, Karlamangla AS. Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):2898–2903.
11. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition*. 1999;15(2):116–122.
12. Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with ageing: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr*. 2014;33(6):929–936.
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022;101(5S):S1–S127.
14. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults. *BMJ*. 2015;350:h4525.
15. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes: systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia*. 2005;48(12):2460–2469.
16. Biessels GJ, Whitmer RA. Cognitive dysfunction in diabetes: how to implement emerging guidelines. *Diabetologia*. 2020;63(1):3–9.

17. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–198.
18. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): A Brief Screening Tool for Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–699.
19. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2008;31(12):2383–2390.
20. Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): recent findings and development of a shorter version. *Clin Gerontol*. 1986;5(1-2):165–173.
21. Mokhlesi B, Ham SA, Gozal D. The effect of sex and age on the comorbidity burden of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2016;20(2):573–579.
22. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2008;108(5):812–821.
23. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202–209.
24. Abdulla A, Adams N, Bone M, et al. Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing*. 2013;42(Suppl 1):i1–i57.
25. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: an update on definitions, diagnostic criteria, severity estimation, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285–2293.
26. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393–1407.e5.
27. Crews JE, Chou CF, Stevens JA. Falls and health status among older adults with self-reported visual impairment: findings from the 2014 National Health Interview Survey. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(17):421–426.
28. Weiss G, Goodnough LT. Anaemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352(10):1011–1023.
29. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(11):659–666.
30. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr*. 2019;38(1):10–47.

Capitolul 24.3. Calitatea vieții

Mihaela Simona Popoviciu, Anca Cristina Ferician

24.3.1. Definire și importanță în geriatria diabetului

Calitatea vieții (CV) reprezintă percepția subiectivă a individului asupra poziției sale în viață, în contextul culturii și sistemului valoric în care trăiește, și în raport cu așteptările, obiectivele și preocupările personale.[1] Pentru pacientul vârstnic cu diabet zaharat tip 2 (DZ2), menținerea unei calități a vieții bune este un obiectiv terapeutic central, care depășește simpla atingere a țintelor glicemice.

În geriatria diabetului, CV este influențată de factori multifactoriali: comorbidități, autonomie funcțională, stare cognitivă, suport social, efecte secundare ale tratamentului și accesul la îngrijire. Evaluarea și optimizarea CV trebuie integrate în managementul global al pacientului.[2,3]

24.3.2. Factorii care influențează calitatea vieții la vârstnicii cu DZ2

Calitatea vieții la pacientul vârstnic cu diabet zaharat de tip 2 este influențată de o multitudine de factori interdependenți. Prezența comorbidităților multiple, precum fragilitatea, bolile cardiovasculare, depresia, declinul cognitiv și alte afecțiuni cronice, determină o scădere semnificativă a calității vieții.[4,5] Controlul glicemic și riscul de hipoglicemie joacă, de asemenea, un rol important, deoarece episoadele frecvente de hipoglicemie sunt asociate cu anxietate, frică de scăderea glicemiei și reducerea activității fizice.[6] Autonomia funcțională și mobilitatea sunt factori esențiali, pierderea capacității de a efectua activitățile zilnice afectând negativ independența și stima de sine.[7] Suportul social și psihologic contribuie în mod semnificativ, izolarea socială și absența unei rețele de sprijin fiind asociate cu o diminuare a calității vieții.[8] În plus, efectele secundare ale tratamentului, în special în contextul polifarmaciei, pot reduce toleranța la terapie, reacțiile adverse precum greața indusă de agoniștii receptorului GLP-1 sau hipotensiunea asociată inhibitorilor SGLT2 reprezentând obstacole frecvente.[3]

24.3.3. Impactul comorbidităților și tratamentului asupra calității vieții

Comorbiditățile asociate, precum boala cardiovasculară, boala cronică de rinichi, depresia sau tulburările cognitive, pot accentua simptomele diabetului și complică managementul, afectând negativ percepția pacientului asupra stării sale de sănătate.[5,9]

Tratamentele intensive care cresc riscul de hipoglicemie și cer regimuri complicate pot afecta negativ calitatea vieții prin creșterea stresului și a dificultăților în aderență.[6]

24.3.4. Instrumente de evaluare specifice calității vieții la vârstnicii cu DZ2

Evaluarea calității vieții este esențială pentru monitorizarea progresului terapeutic și ajustarea strategiilor de management. În acest scop, sunt utilizate mai multe instrumente validate.

Chestionarul SF-36 (Short Form Health Survey) este un instrument generic de evaluare a stării de sănătate, care include subscale dedicate funcției fizice, stării mentale și percepției durerii.[10] Instrumentul Diabetes Quality of Life (DQOL) este specific pentru pacienții cu diabet, având ca scop evaluarea impactului bolii și al tratamentului asupra vieții cotidiene a pacientului.[11] WHOQOL-OLD este o variantă adaptată pentru vârstnici, punând accent pe aspecte precum autonomia, respectul social și relațiile interpersonale.[12] EuroQol-5D (EQ-5D) oferă o evaluare simplificată a stării generale de sănătate și este frecvent utilizat în studiile clinice.[13]

24.3.5. Strategii de îmbunătățire a calității vieții la pacientul vârstnic cu DZ2

Îmbunătățirea calității vieții la vârstnicii cu diabet zaharat tip 2 necesită o abordare multidisciplinară și personalizată, care să integreze mai multe componente esențiale. Managementul comorbidităților trebuie realizat prin tratamente adaptate și o monitorizare atentă, cu evitarea polifarmaciei și a efectelor adverse.[1,3] Optimizarea controlului glicemic este importantă pentru prevenirea hipoglicemiilor, fiind necesare ținte flexibile și alegerea unei medicații cu un profil de siguranță ridicat.[2,6] Suportul psihosocial și educația terapeutică joacă un rol major în reducerea izolării, creșterea aderenței la tratament și încurajarea unui stil de viață activ.[8] Activitatea fizică adaptată, care include exerciții de forță, echilibru și flexibilitate, contribuie la menținerea mobilității și a independenței.[7] Evaluarea și ameliorarea problemelor senzoriale și cognitive facilitează comunicarea și susțin autonomia pacientului.[9,12] De asemenea, implicarea familiei și a rețelelor sociale în sprijinul pacientului contribuie semnificativ la creșterea calității vieții și la prevenirea declinului funcțional.[8] Aceste strategii trebuie aplicate în mod continuu, cu reevaluări periodice și ajustări în funcție de evoluția clinică a pacientului și de preferințele acestuia.

Bibliografie:

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S1–S291.
2. International Diabetes Federation. Managing Older People with Type 2 Diabetes: Global Guideline. IDF, 2013.
3. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A consensus report by ADA and EASD. *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669–2701.
4. Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381(9868):752–762.
5. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction *N Engl J Med*. 2019;381:1995 2008.
6. Sinclair AJ, Dunning T, Rodriguez-Mañas L. Diabetes in older people: new insights and remaining challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(4):275–285.
7. Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: a review. *Eur J Intern Med*. 2016;31:3 10.
8. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2008;31(12):2383–2390.
9. Biessels GJ, Whitmer RA. Cognitive dysfunction in diabetes: how to implement emerging guidelines. *Diabetologia*. 2020;63(1):3–9.
10. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473–483.
11. Jacobson AM, de Groot M, Samson JA. The evaluation of two measures of quality of life in patients with type I and type II diabetes. *Diabetes Care*. 1994;17(4):267–274.
12. Power M, Quinn K, Schmidt S. Development of the WHOQOL-old module. *Qual Life Res*. 2005;14(10):2197–2214.
13. EuroQol Group. EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16(3):199–208.

Secțiunea 25. Sarcina la Femeile cu Diabet

Capitolul 25.1. Consilierea și managementul pre-concepționale

Gabriela Roman

Creșterea moderată a prevalenței diabetului zaharat tip 1 (DZ tip 1) și, în mod cert, a diabetului zaharat tip 2 (DZ tip 2) la femeile de vârste tinere și în perioada fertilă, se asociază și cu o creștere a prevalenței sarcinii. Deși asocierea sarcinii cu prezența diabetului zaharat pre-existent are o frecvență relativ mică (prevalența diabetului zaharat pre-existent sarcinii fiind 0,5% - 2,4%), în ultimii 30 de ani aceasta s-a dublat.[1] Prevalența crescută a obezității în rândul femeilor de vârstă fertilă și consecutiv a prevalenței DZ tip 2 la această categorie de persoane, se asociază și cu o creștere a numărului de sarcini. Prezența hiperglicemiei, posibilele complicații micro- și macrovasculare precum și alți factori, continuă să determine o mortalitate și morbiditate perinatale crescute comparativ cu sarcinile fără DZ asociat, chiar și în condițiile progreselor făcute în managementul diabetului zaharat. Astfel că sarcina asociată cu diabet zaharat este în continuare considerată *sarcină cu risc fetal crescut,* până la 72% din gravidele cu diabet zaharat pregestațional dezvoltând fie complicații materne, fie neonatale, fie ambele, iar rata malformațiilor congenitale și a mortalității perinatale continuă să fie de 2–5 ori mai mare la gravidele cu diabet zaharat comparative cu cele fără.[2,3] În consecință, femeile cu diabet zaharat și sarcină necesită o abordare multidisciplinară complexă, planificare, monitorizare specifică și management clinic optim.[1]

Pre-existența DZ tip 1 sau DZ tip 2 anterior unei sarcini se poate asocia cu un risc mai mare de complicații perinatale materne (avort în primele 12 săptămâni de sarcină, preeclampsie, internări la secțiile de terapie intensivă, naștere prin secțiune cezariană) și fetale (hipoglicemie neonatală, naștere prematură, greutate mică sau mare a fătului, malformații congenitale, făt mort sau deces neonatal).[4,5] Factori de risc pentru aceste complicații, inclusiv decesul neonatal sunt:[6,7]

- Hiperglicemia maternă și fetală;
- Hiperinsulinismul fetal;
- Obezitatea maternă;
- Dislipidemia mamei;
- Hipertensiunea arterială;
- Prezența complicațiilor micro- și macrovasculare ale mamei;
- Apneea de somn obstructivă;
- Durata diabetului;
- Vârsta tânără sau mai mare a mamei;
- Unele medicații;
- Îngrijire suboptimală;
- Status metabolic și nutrițional deficitar.

Pentru reducerea la maxim a riscului de complicații materne și fetale perinatale, în cazul femeilor cu DZ și sarcină este nevoie de o îngrijire complexă, evaluare globală periodică și monitorizare frecventă, atât din punct de vedere metabolic cât și obstetrical.[8,9]

Obiectivele îngrijirii preconcepționale sunt cele de reducere a complicațiilor materne și fetale, prin acțiuni de optimizare a stării de sănătate a viitoarei gravide, optimizarea stilului de viață și educație terapeutică specifică cu privire la desfășurarea unei sarcini sănătoase.[8]

Ghidurile actuale ale societăților internaționale de diabet și cele de obstetrică&ginecologie recomandă următoarele acțiuni care să fie aplicate în perioada de preconcepție, toate având ca și obiective reducerea riscurilor perinatale materne și fetale: [8,9]

- Educație terapeutică specifică a tuturor persoanele de sex feminin cu diabet zaharat și cu potențial de procreere (începând de la pubertate) referitor la implicațiile unei sarcini, la necesitatea unui control glicemic optim încă din faza de preconcepție și la posibilitățile de contracepție și planning familial;
- Includerea în practica de rutină cu ocazia consultațiilor, a discuțiilor referitoare la intenția imediată a unei sarcini, sau a planurilor pentru o eventuală sarcină;
- Evaluarea globală din punct de vedere antropometric, metabolic, endocrinologic, al posibilelor complicații micro-și macrovasculare și a comorbidităților, a statusului nutrițional și a stilului de viață;
- Asigurarea unui control glicemic optim (HbA1c <6,5%-48 mmol/mol) pentru a reduce riscul de malformații congenitale, preeclampsia, macrosomia, nașterea prematură, sau alte complicații;
- Managementul complicațiilor cronice, cu atenție la prezența sau riscul retinopatiei diabetice;
- Evaluarea medicației utilizate și decizia asupra continuării/ întreruperii;
- Colaborarea cu specialistul obstetrician în vederea contracepției și evaluării;
- Colaborarea cu alte specialități în cazul complicațiilor DZ sau a comorbidităților.

25.1.1. Educație terapeutică specifică – Consiliere pre-concepțională

Din perioada de pubertate și pe toată durata perioadei de fertilitate, femeile cu DZ trebuie să fie informate periodic despre: [9,10]

- Necesitatea pregătirii sarcinii și a planificării acesteia,
- Riscurile unei sarcini neplanificate, mai ales în condițiile unui control glicemic deficitar (inclusiv riscul de malformații congenitale, chiar și în cazul unei hiperglicemii moderate);
- Importanța unui control glicemic optim preconcepțional și pe toată durata sarcinii;
- Importanța unui status antropometric și nutrițional optim;
- Adoptarea unui stil de viață sănătos (alimentație sănătoasă, activitate fizică, evitarea fumatului și consumului de alcool sau a substanțelor ”recreaționale” (inclusiv marijuana);
- Posibilele riscuri materne și fetale ale unei sarcini;
- Metode eficiente de contracepție;
- Evaluarea cunoștințelor și deprinderilor referitoare la insulinoterapie și alimentație;
- Reluarea și ajustarea informațiilor despre insulinoterapie, calculul dozelor de insulină prandială/carbohidrați, intervenția în hipoglicemii/hiperglicemii, alimentație sănătoasă și gastrotehnie, activitate fizică, somn, comportamente nocive.

25.1.2. Evaluarea preconcepțională globală

Evaluarea inițială globală este obligatorie, presupune colaborare multidisciplinară și cuprinde:[11]

- Istoricul medical familial ce ar putea influența desfășurarea unei sarcini normale;
- Istoricul medical personal referitor la DZ: durata și tipul de diabet, evoluția glicemică, utilizarea dispozitivelor tip pompă de insulină și/sau sisteme de monitorizare continuă a glucozei, complicații acute, cetoacidoză, hipoglicemii, complicații cronice ale diabetului, hipertensiune, dislipidemie, boli cardio-vasculare aterosclerotice, boala cronică de rinichi, afectare hepatică, afecțiuni tiroidiene (mai ales pentru femeile cu DZ tip 1);
- Istoricul medical personal referitor la alte patologii;
- Istoricul personal obstetrical (menarha, ciclul menstrual, contracepție, număr sarcini, avorturi, nașteri prin cezariană, alte probleme);

- Evaluarea stilului de viață (ancheta alimentară, activitatea fizică, mediul social și profesional, fumatul, consumul de alcool, cafea, droguri);
- Examen clinic complet (inclusiv măsurarea tensiunii arteriale în clino- și ortostatism, ECG);
- Determinări biochimice (profil glicemic, HbA1c, timp petrecut în intervale glicemice optime, frecvență hipoglicemii, variabilitate glicemică, creatinină și excreție urinară de proteine și/sau albumină, raport albumină/creatinină urinară, examen sumar de urină, profil lipidic, hemoleucogramă, enzime hepatice) și hormonale tiroidiene, evaluarea unor posibile deficiențe vitaminice sau minerale, precum și alte determinări în funcție de datele rezultate din examenul clinic sau istoricul medical personal;
- Examen oftalmologic;
- Screening pentru depistarea și evaluarea complicațiilor cronice micro-și macrovasculare ale DZ;
- Imunizările efectuate și/sau cele necesare;
- Revizuirea medicației și decizia de continuare/întrerupere, control asupra suplimentelor;
- Întreruperea terapiei antihiperglicemiante orale și a agoniștilor de receptori GLP-1 și trecerea pe insulinoterapie în cazul DZ tip 2, întreruperea statinoterapiei, sau, dacă este absolut necesară (hipercolesterolemia familială, boala cardiovasculară aterosclerotică) monitorizarea fetală atentă pe timpul sarcinii, întreruperea/înlocuirea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), a blocanților receptorilor de angiotensină (BRA).

25.1.3. Controlul glicemic și ponderal preconcepțional

Obținerea și menținerea unui control glicemic optim sunt extrem de importante pentru prevenirea complicațiilor materne și fetale. Obiectivele glicemice recomandate sunt:[5,9]

- HbA1c < 6,5% (48 mmol/mol);
- Glicemii: 60 – 140 mg/dL (3,6 – 7,8 mmol/L)

  În cazul utilizării sistemelor de monitorizare continuă a glucozei:
- Euglicemie peste 70% din 24 ore (16,8 ore);
- Timp petrecut în hipoglicemie < 60 mg/dl (3,5 mmol/L) = sub 4 % (sub o oră/24 ore);
- Timp petrecut în hipoglicemie < 54 mg/dL (3 mmol/L) = sub 1 % (sub 24 minute/24 ore);
- Variabilitate glicemică < 36 %.

Pentru optimizarea controlului glicemic și ponderal, dar și pentru familiarizarea viitoarei gravide cu utilizarea optimă a tehnologiei moderne (pompe de insulină și sisteme de monitorizare continuă a glucozei), se recomandă inițierea acestora în perioada preconcepțională, inclusiv în cazul DZ tip 2. În condițiile în care aceste dispozitive nu sunt disponibile sau nu sunt acceptate de viitoarea gravidă, automonitorizarea glicemică, utilizând glucometre fiabile, trebuie să includă 6-10 determinări/zi. Țintele glicemice în acest caz sunt:[5]

- Glicemii bazale și preprandiale < 108 mg/dL (6 mmol/L);
- Glicemii postprandiale la o ora < 153 mg/dL (8,5 mmol/L);
- Glicemii postprandiale la 2 ore < 135 mg/dL (7,5 mmol/L).

Controlul ponderal trebuie să fie un obiectiv important al pregătirii sarcinii, indiferent de tipul de diabet zaharat, având ca obiectiv scăderi ponderale moderate, acolo unde se impune (IMC > 27 – 30 kg/m^2), deși în prezent nu sunt date referitoare la magnitudinea scăderii ponderale necesare pentru beneficii materne și fetale în timpul sarcinii.[3,11] Metodele includ optimizarea stilului de viață prin dietă ajustată și adaptată astfel încât să genereze reduceri ponderale, dar fără a induce deficite proteice, vitaminice și minerale, cu prezervarea masei musculare, activitate fizică, renunțare la alcool, fumat, igiena somnului. Prezența supraponderii/obezității se asociază cu infertilitate și complicații materne și

fetale (avort, malformații congenitale, naștere prematură, hipertensiune arterială, evenimente trombotice, risc crescut de cezariană, evenimente cardiovasculare).[8] În cazul femeilor cu DZ tip 2 și obezitate, alături de optimizarea stilului de viață, în perioada preconcepțională, utilizarea agoniștilor de receptori de GLP-1 (AgR-GLP-1) pare justificată, atât pentru control metabolic, cât și ponderal, dar sub strictă supraveghere medicală specializată și în condițiile unei contracepții eficiente. Există în prezent puține date referitoare la acest aspect. Unele analize retrospective ale femeilor care au utilizat AgR-GLP-1 în ultimii doi ani înainte de sarcină, au arătat o asociere cu un risc mai mic de complicații obstetricale (hipertensiune arterială, naștere prematură și cezariană),[11] în timp ce altele nu au evidențiat aceste efecte.[12] Recomandările actuale sunt de întrerupere a utilizării AgR-GLP1 cu cel puțin două luni înainte de concepție.[11] Cert este că, în absența unor dovezi clare, utilizarea AgR-GLP-1 în DZ tip 2 trebuie să fie atent monitorizată la femeile cu potențial fertil, iar consilierea pentru planificarea sarcinii, contracepția eficientă și întreruperea medicației cu două luni înainte de concepție sunt extrem de importante.[13] Chirurgia metabolică determină reduceri ponderale importante care pot avea efecte pozitive asupra mamei, cu creșterea fertilității, reducerea riscului de hipertensiune asociată sarcinii, dar și cu risc mai crescut de dezvoltare fetală cu greutate mai mică față de vârsta sarcinii și naștere prematură.[3,12]

Noțiunile referitoare la alimentația sănătoasă și recomandările nutriționale trebuie reluate, explicate și adaptate, având ca și scop controlul metabolic, ponderal și al posibilelor deficite de minerale și vitamine. De asemenea, se recomandă reluarea noțiunilor de evaluare a conținutului de carbohidrați, grăsimi și sare din alimente, de selectare a alimentelor sănătoase și de calcul al dozelor de insulină.

În DZ tip 1 managementul hiperglicemiei trebuie să includă insulinoterapie, fie în regim bazal-bolus, fie prin infuzie subcutanată continuă (pompa de insulină), cu frecvență crescută a auto-monitorizării glicemice sau utilizarea de sisteme de monitorizare continuă a glucozei (SMCG). Recomandările actuale mențin ca utilizare în perioada preconcepțională, dar și în sarcină, insulinele umane, analogii prandiali (aspart sau lispro) precum și analogii bazali (glargin, detemir, degludec).[14]

În DZ tip 2, managementul hiperglicemiei presupune continuarea/inițierea insulinoterapiei. De dată recentă, unele ghiduri includ metforminul pentru a fi utilizat preconcepțional și în sarcină în asociere cu insulina, dar toate celelalte clase terapeutice de antidiabetice trebuie oprite.

25.1.4. Screeningul complicațiilor DZ și managementul acestora [9]

- Examen oftalmologic: retinopatia diabetică poate să apară sau să se agraveze ca urmare a îmbunătățirii controlului glicemic, motiv pentru care examinarea oftalmologică preconcepție și apoi periodic în timpul sarcinii este obligatorie, inclusiv tratament specific sub coordonarea specialiștilor oftalmologi;
- Evaluarea funcției renale: creatinina, rata filtrării glomerulare, raportul albumină/creatinină urinară (RACU) și colaborarea cu specialiștii nefrologi;
- Examen cardiovascular;
- Screening pentru neuropatia periferică și autonomă;
- Determinarea profilului lipidic;
- Determinări biochimice hepatice;
- Hemoleucogramă și tratamentul anemiei dacă este cazul;
- Determinarea eventualelor deficiențe de vitamine (vitamina B12) și minerale (calciu, fier, etc);
- Evaluarea funcției tiroidiene și screening pentru alte patologii autoimune (în cazul DZ tip 1);
- Evaluare psihologică.

25.1.5. Alte acțiuni

- Revizuirea medicației cu oprirea statinelor și a altor medicații antihiperlipemiante, a inhibitorilor de enzimă de conversie ai angiotensinei, a blocanților receptorilor angiotensinei, a diureticelor, precum și a altor medicamente sau suplimente care ar putea avea influențe negative asupra sarcinii;
- Tratamentul hipertensiunii arteriale cu metildopa, labetalol, nifedipin, clonidină;
- Introducerea medicației antihipertensive la valori peste 135/85 mmHg sau albuminurie peste 300 mg/24 ore;
- Prescrierea de acid folic (minimum 400 μg - 5 mg/zi), cu trei luni preconcepție, pentru reducerea riscului de malformații, mai ales ale sistemului nervos central și continuarea acestuia și în primele 12 săptămâni de sarcină;
- Suplimentare cu calciu, potasiu și vitamina D, incluse în complexul de multivitamine prenatale;
- Evaluarea statusului imunizărilor (anti-tetanos, antidifteric, anti-pertussis, anti-rujeolă, anti-varicelă, anti-hepatită B) și administrarea vaccinurilor necesare, cel antigripal fiind foarte important;
- Screeningul pentru boli cu transmitere sexuală (dacă se suspectează);
- Screeningul genetic (la nevoie);
- Evitarea de călătorie în zone cu risc endemic viral. [3,5,8,9,14]

Capitolul 25.2. Managementul și monitorizarea în timpul sarcinii

Gabriela Roman

Pentru asigurarea unei sarcini sănătoase și reducerea riscurilor materne și fetale, obiectivele terapeutice în timpul sarcinii vizează:[9,10,14,15] (Tabelul 25.2.1)

- controlul glicemic: reducerea eficientă și în siguranță a valorilor glicemice, reducerea variabilității glicemice, evitarea hipoglicemiilor, creșterea timpului petrecut în valori glicemice optime;
- controlul greutății: creștere ponderală controlată;
- controlul tensiunii arteriale;
- controlul complicațiilor.

Tabelul 25.2.1. Obiectivele terapeutice în sarcina asociată DZ tip 1 sau 2 pre-existent (după 9,10,14,15)

Glicemia bazală și pre-prandială și nocturnă (auto-monitorizare)	< 70 - 95 mg/dL (3,9 – 5,3 mmol/L)	
Glicemia postprandială la o oră (auto-monitorizare)	<140 mg/dL (<7,8 mmol/L)	
Glicemia postprandială la 2 ore (auto-monitorizare)	<120 mg/dl (<6,7 mmol/L)	
HbA1c*	< 6 % (<42 mmol/mol), fără hipoglicemii, sau < 7% (<53 mmol/mol) dacă există risc crescut de hipoglicemii	
Timp petrecut în valori glicemice optime: (TIR) în DZ tip 1 (SMCG)	Glicemii 63 – 140 mg/dL: > 70%/24 ore Glicemii < 63 mg/dL: < 4%/24 ore Glicemii <54 mg/dL: <1%/24 ore Glicemii > 140 mg/dL: < 25%/24 ore	
Timp petrecut în valori glicemice optime: (TIR) în DZ tip 2 § (SMCG)	Glicemii 63 – 140 mg/dL: > 90%/24 ore Glicemii < 63 mg/dL: < 4%/24 ore	
Controlul greutății	IMC (kg/m^2) pre-sarcină	Câștig ponderal total (kg)
	< 18,5	14-20
	18,5-24,9	11,5 - 16
	25,0-29,9	6,8 – 11,3
	≥ 30,0	4,5 - 10
	Se recomandă un câștig ponderal mediu de aproximativ *0,5-1 kg/săptămână* în trimestrele 2 și 3 pentru gravidele subponderale și normoponderale și *0,3 – 0,6 kg/săptămână* pentru gravidele supraponderale și obeze	
Tensiunea arterială	< 110–135/85 mmHg	

* Creșterea turnover-ului hematiilor determină o reducere a HbA1c, motiv pentru care coordonarea tratamentului se face în principal pe baza valorilor glicemice din auto-monitorizare sau monitorizare continuă a glucozei

§ Nu sunt suficiente date din studii pentru sarcina în DZ tip 2, recomandările rezultă din studii observaționale ale utilizării sistemelor de monitorizare continuă a glucozei

25.2.1. Optimizarea stilului de viață

- Terapia nutrițională este extrem de importantă, nu doar pentru controlul glicemic, dar și pentru cel ponderal, lipidic, aportul optim de minerale și vitamine; [9,14-17] (Tabelul 25.2.2)

Tabelul 25.2.2. Recomandări nutriționale în sarcină [9,14-17]

Obiective	Intervenții nutriționale	Observații
Control ponderal	Adaptare calorică în funcție de greutatea inițială și vârsta sarcinii. Scăderea aportului caloric sub 1600 kcal/zi nu este recomandată.	- În general, creștere a aportului caloric de + 200 kcal în trimestrul 3, sau: + 85 kcal/zi – trim 1 + 285 kcal/zi – trim 2 + 475 kcal/zi – trim 3
Aport de carbohidrați (CH)	Minim 175 g (aproximativ 35% din 2000 kcal) (20-50-50 CH- mic dejun-prânz-cină; 3 gustări de 10 CH)	-Surse: legume, vegetale, cereale integrale, fructe, alimente cu index glicemic redus; -Se contraindică reduceri mai mari ale aportului de carbohidrați și diete ketogenice care cresc riscul de cetoză, cu efecte fetale negative; - Alimente cu index glicemic mic
Aport proteic	Minim 71 g proteine de calitate	Surse: carne slabă, pește, ouă, lactate, nuci, linte, năut
Aport lipidic	Grăsimi mono-polinesaturate, acizi grași esențiali omega 3 și 6 (acid linoleic, alpha-linolenic, docosahexaenoic, eicosapentaenoic	Surse: ulei de pește, pește gras (max. 2 porții/săptămână – 2 x 140 g), ulei vegetal (rapiță, floarea-soarelui, porumb), semințe, nuci, alune
Aport fibre	28 g fibre	Surse: vegetale, legume, cereale integrale
Aport vitamine	În complexul de vitamine, B, C, D	Atenție la supradozaj de Vit.A
Aport minerale	În funcție de necesități, în principal calciu, iod, fier	
Hidratare	Minim 8 pahare / zi (1,6-2,5 L/zi)	
Gastrotehnie	Alimente proaspete; Gătire prin fierbere, coacere, fără prăjire	Atenție la siguranța alimentară
Alimente la risc, de evitat	Lipidele saturate și trans, alimentele intens procesate și ultraprocesate, carnea roșie, alimentele/băuturile îndulcite cu zahăr/fructoză, alcoolul, băuturile și alimentele cu cofeină (cafea, ceai negru, verde, sucuri, ciocolată)	
Acid folic	Preconcepțional și în primele 12 săpt. de sarcină - 400 µg/zi - 5 mg/zi	

- Activitatea fizică recomandată este în general de minim 150 min/săptămână activitate aerobică de intensitate moderată, efectuată de preferat în mai multe reprize / săptămână. Trebuie adaptată în funcție de statusul sarcinii și al gravidei, cu asigurarea unui risc minim de hipoglicemii;[9]
- Contraindicarea fumatului, a consumului de alcool sau droguri;
- Terapie comportamentală și continuarea educației terapeutice.

25.2.2. Farmacoterapia în DZ tip 1 și sarcină[3,9,14,17,18]

Gravidele cu DZ tip 1 necesită insulină în doze optime, permanent ajustate, astfel încât să echilibreze creșterea necesarului caloric, creșterea adipozității, reducerea activității fizice, și creșterea hormonilor anti-insulinici, precum și să prevină cetoza. În general, necesarul de insulină poate să crească semnificativ în timpul sarcinii, până la de trei ori. În primele săptămâni ale sarcinii, necesarul de insulină este mai mic, riscul de hipoglicemie fiind mai mare. Începând cu săptămâna a 16-a, ca urmare a creșterii insulinorezistenței, dozele de insulină trebuie crescute (aproximativ cu 5%/săptămână), în principal pe seama insulinei prandiale. Necesarul de insulină scade la sfârșitul trimestrului 3 de sarcină. O reducere rapidă și semnificativă a necesarului de insulină trebuie investigată, dat fiind că poate indica dezvoltarea insuficienței placentare.[9]

Ca și tipuri de insulină, se preferă analogii cu acțiune prelungită (glargin U100 sau U300, degludec, detemir) și analogii prandiali cu acțiune scurtă sau ultra-rapidă (aspart, lispro). Aceste insuline au fost evaluate fie în studii randomizate, fie în studii largi observaționale și au dovezi certe de eficiență în controlul glicemic, cu risc mic de hipoglicemii și flexibilitate mai mare, fără a se evidenția efecte adverse fetale, fiind astfel aprobate în sarcină.[9,14]

O modalitate de administrare a insulinei, este cea clasică, în regim bazal-bolus, asociată cu automonitorizare frecventă sau monitorizare continuă a glucozei, calcul de carbohidrați și ajustare corectă a dozelor de insulină.

Tehnologia modernă reprezentată de pompele de insulină, mai ales cele cuplate cu SMCG și predicție de hipoglicemie cu suspendare pre-hipoglicemie, sau sistemele avansate ”hybrid closed-loop” (ex. Medtronic MiniMed 780G și Omnipod 5), au adus un plus de eficiență în controlul glicemic, confort, satisfacție și siguranță prin reducerea hipoglicemiilor, în condițiile în care gravida cu DZ tip 1 este bine informată și antrenată în utilizarea lor. Studii efectuate cu sistemele avansate de pompe de insulină ”hybrid closed-loop”, setate pentru ținta glicemică de 100 mg/dL în prima parte a sarcinii și apoi la 80-90 mg/dL din săptămâna a 16-a, au arătat o creștere a TIR și o reducere a timpului petrecut în hipoglicemii, mai ales pe timpul nopții. Glucagonul poate fi administrat în caz de hipoglicemii severe.[9,17,18]

Automonitorizarea glicemică trebuie să fie frecventă (6-10 determinări pe zi) pentru a permite un control optim al glicemiilor. Sistemele de monitorizare continuă a glucozei sunt recomandate din faza de preconcepție.

Gravidele trebuie să primească informații referitoare la gestionarea unor situații și boli intercurente, când alimentația și hidratarea sunt dificile sau imposibile:

- Continuarea hidratării dacă este posibil, sau administrarea de soluții de glucoză 10% + insulină;
- Continuarea insulinoterapiei fără întrerupere, chiar creșterea dozelor în funcție de automonitorizare;
- Testare pentru cetonurie;
- Acces rapid la echipa de îngrijire.

25.2.3. Farmacoterapia în DZ tip 2 și sarcină [9,19,20]

Insulinoterapia este recomandată a fi introdusă în perioada de preconcepție, pentru atingerea țintelor glicemice. De cele mai multe ori, este necesar regimul bazal-bolus, dozele de insulină ajustate fiind, în general, mai mari decât în DZ tip 1. Metforminul poate fi luat în considerare asociat insulinoterapiei, și, deși traversează placenta, studiile efectuate au demonstrat că nu există risc de malformații congenitale, o creștere ponderală a mamei mai mică, un control glicemic mai bun în trimestrul 3 de sarcină cu necesar de insulină mai mic, o rată mai mică a nașterilor prin cezariană, greutate mai mică a nou-născuților, mai puține cazuri de macrosomie, un grad mai mic de țesut adipos fetal. Și în acest caz automonitorizarea glicemică frecventă sau sistemele de monitorizare continuă a glucozei sunt recomandate din faza de preconcepție și pe tot parcursul sarcinii.

25.2.4. Alte medicații [9,21]

- Doze mici de aspirină (100–162 mg/zi începând cu săptămâna 12–16) pentru prevenția pre-eclampsiei;
- În prezența hipertensiunii arteriale, valori peste 140/90 mmHg impun inițierea/titrarea terapiei antihipertensive, cu ținte de 110-135/85 mmHg. Inhibitorii de enzimă de conversie ai angiotensinei, blocanții receptorilor angiotensinei, diureticele, antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi și inhibitorii de neprilizină trebuie întrerupți din faza de preconcepție și pe tot parcursul sarcinii. Beta-blocantele pot fi luate în considerarea dacă sunt absolut necesare, cu evaluarea relației risc/beneficiu. Atenololul nu este recomandat. Diureticele sunt contraindicate, dar în prezența bolii cronice de rinichi sau a reducerii ratei de filtrare glomerulară, pot fi luate în considerare, în funcție de raportul risc/beneficiu. Hidralazina poate fi considerată pentru managementul crizelor hipertensive sau preeclampsie severă. Medicația antihipertensivă se va stabili în colaborarea ce medicii cardiologi, nefrologi și ginecologi la fiecare caz în parte;

- În majoritatea cazurilor, medicația antihiperlipemiantă (statine, acid bempedoic, inhibitorii de PCSK9, fibrații) trebuie întreruptă în perioada de preconcepție și pe tot parcursul sarcinii. Excepție fac cazurile de hipercolesterolemie familială sau evenimente cardiovasculare aterosclerotice pre-existente, în care pot fi luate în considerare statinele (pravastatin), situație în care se va evalua relația risc/beneficiu în colaborare cu specialitățile de cardiologie și obstetrică-ginecologie;
- Orice altă medicație necesară pe parcursul sarcinii va fi coordonată în colaborare cu specialitățile respective.

25.2.5. Screening și monitorizare a complicațiilor [3,9,10]

Pe parcursul sarcinii, gravida trebuie monitorizată mai frecvent nu doar pentru controlul metabolic, ci și pentru evaluarea prezenței/progresiei complicațiilor specifice diabetului zaharat.

1. **Retinopatia diabetică –** necesitatea unei ameliorări rapide și semnificative a controlului glicemic se asociază cu un risc mai mare de apariție sau de progresie spre stadii avansate, motiv pentru care examenul retinian trebuie efectuat preconcepție și apoi în fiecare trimestru de sarcină, inclusiv un an post-partum, în funcție de gradul retinopatiei.
2. **Nefropatia diabetică** – funcția renală și sumarul de urină trebuie determinate trimestrial.
3. **Evaluare și suport psiho-social.**

Capitolul 25.3. Complicații materno-fetale

Gabriela Roman

Factorii de risc pentru complicațiile asociate sarcinii în diabet depind în principal de tipul și durata diabetului zaharat, de nivelul controlului glicemic și de prezența/absența complicațiilor micro-/macrovasculare, la care se adaugă:

- Factori generali: vârstă, număr de sarcini anterioare, greutate, stil de viață nesănătos (fumat, alcool, droguri, etc.), hipertensiune arterială;
- Istoric personal obstetrical: sarcini multiple, avorturi, deficiențe nutriționale, lipsa pregătirii preconcepționale, diagnosticarea tardivă a sarcinii.

Femeile cu diabet, indiferent de tipul acestuia, prezintă un risc de 2-5 ori mai mare de evenimente adverse ale sarcinii: anomalii congenitale, nașteri de copii morți, și mortalitate perinatală.

25.3.1. Complicațiile materne

- Avortul spontan;
- Progresia retinopatiei și a nefropatiei;
- Hipoglicemii neanunțate;
- Cetoacidoza;
- Hipertensiunea arterială;
- Preeclampsia;
- Hidramniosul;
- Nașterea prematură;
- Infecții.

25.3.1.1. Avortul spontan

Poate să apară cu o frecvență de 3-4 ori mai mare mai mare atunci când hiperglicemia apare la începutul sarcinii și poate fi legat de malformații congenitale neviabile. Obezitatea maternă este asociată cu un succes redus al fertilizării in vitro și poate fi un factor de risc pentru avortul spontan în primul trimestru de sarcină.

Gravidele cu DZ tip 1 sunt la risc crescut de hipoglicemii, mai ales în primul trimestru de sarcină și după naștere, cu o rată mai mare de hipoglicemii neanunțate, ca urmare a alterării răspunsului de către hormonii de contrareglare. Predictori ai hipoglicemiilor severe sunt: hipoglicemiile neanunțate, istoric de hipoglicemii severe, durata mare a diabetului, valori mici ale HbA1c pre-sarcină, variabilitate glicemică crescută, doze suplimentare de insulină interprandial.

Sarcina este o stare cetogenică, ceea ce face ca gravidele cu DZ tip 1 și, mai rar, cele cu DZ tip 2 să aibă un risc crescut de a dezvolta cetoacidoză diabetică la valori glicemice mai mici decât în afara sarcinii, motiv pentru care testarea corpilor cetonici în urină este recomandată. Cetoacidoza este un factor de risc pentru nașterea de feți morți. Disgravidia precoce, grețurile, vărsăturile, pot deteriora echilibrul glicemic și induce cetoză, ceea ce impune automonitorizare glicemică și a cetonuriei, supraveghere medicală permanentă și intervenție specializată.

Dezvoltarea și progresia retinopatiei diabetice ca urmare a ameliorării rapide a controlului glicemic poate să regreseze post-partum, fără a crește neapărat riscul pe termen lung. Riscul de progresie a retinopatiei este cu atât mai mare cu cât aceasta este prezentă anterior sarcinii, în forme moderate sau severe. Mecanismele de dezvoltare/progresie ale retinopatiei sunt incomplet cunoscute și sunt considerate a fi din cauza modificărilor hormonale, hemodinamice, metabolice, imunologice și inflamatorii din timpul sarcinii. Cert este că un foarte bun control glicemic are beneficii semnificative

asupra dezvoltării fetale, depășind riscul de retinopatie la mamă, mai ales în absența acestei complicații anterior sarcinii.

25.3.1.2. Hipertensiunea arterială

Poate complica până la 40% din gravidele cu diabet (valori peste 140/90 mmHg), cu efecte negative materne și fetale.

În cazul gravidelor cu DZ tip 1, factorii de risc pentru hipertensiunea arterială sunt durata mare a diabetului, valorile crescute ale HbA1c, nefropatia diabetică și proteinuria în prima perioadă a sarcinii. Gravidele cu DZ tip 2 au, în general, o rată mai mică a preeclampsiei, deși, în general, au o vârstă mai mare, obezitate, iar proteinuria este mai puțin predictivă pentru preeclampsie în aceste cazuri. Sunt descrise patru tipuri de tulburări hipertensive în sarcină, toate cu efecte negative asupra mamei și fătului:

- Hipertensiunea cronică (≥140 mm/Hg /90 mmHg) anterioară sarcinii sau persistentă post-partum;
- Hipertensiunea gestațională, diagnosticată prima dată în sarcină (în diabetul gestațional, după săptămâna 20), fără proteinurie sau alte elemente de preeclampsie și cu remisie post-partum;
- Preeclampsia cu valori tensionale ≥140 mm/Hg /90 mmHg și proteinurie ≥300 mg/24 h, apărute după săptămâna 20 de sarcină. Formele severe de preeclampsie sunt definite de valori ale tensiunii arteriale ≥160 mmHg și/sau ≥110 mmHg, cu alterarea stării generale. Eclampsia este definită ca o criză critică de tip „grand mal” cu debut nou la gravidele cu preeclampsie;
- Hipertensiunea cronică asociată cu preeclampsie.

Gravidele cu nefropatie diabetică anterioară sarcinii și cu albuminurie în prima perioadă a sarcinii, au un risc mai mare de hipertensiune arterială, preeclampsie, naștere prematură și dezvoltare deficitară a fătului, în ambele tipuri de diabet. O creștere bruscă a valorilor tensionale, a proteinuriei, a enzimelor hepatice, sau scăderea trombocitelor sub 100.000 sunt definitorii pentru preeclampsie.

25.3.1.3. Nefropatia diabetică

Poate afecta între 3-15% dintre gravidele cu diabet, 5-11% având microalbuminurie și poate influența negativ sarcina prin dezvoltarea hipertensiunii arteriale și a preeclampsiei, cu risc crescut de naștere prematură și cezariană și prin afectarea dezvoltării normale a placentei, ceea ce duce la restricționarea creșterii fetale și risc de naștere a unui făt mort. Boala cronică de rinichi preexistentă se poate agrava în sarcină, mai ales în prezența hipertensiunii arteriale.

25.3.1.4. Neuropatia

Sarcina nu afectează progresia neuropatiei. Prezența gastroparezei poate determina vărsături, deficite nutriționale, variabilitate glicemică, risc crescut de hipoglicemii sau cetoacidoză la gravidele cu DZ tip 1.

25.3.1.5. Cardiopatia ischemică

Este rară în sarcină, dar riscul crește cu durata mare a diabetului, vârsta mai mare, obezitatea și DZ tip 2. Sarcina crește riscul de infarct miocardic de 3-4 ori, mai ales perinatal. Managementul este complex și multidisciplinar.

25.3.1.6. Obezitatea

Obezitatea asociată DZ tip 1, dar mai ales DZ tip 2, prin alterările metabolice, inflamație și hipertensiune arterială, crește riscul de naștere prematură, cezariană, complicații ale anesteziei, infecții postoperatorii, dehiscența plăgii, hemoragii, tromboembolism venos, depresie postpartum, lactație insuficientă. Concomitent este asociată cu risc crescut de complicații fetale, incluzând și moartea fătului.

Analize comparative au arătat că gravidele cu DZ tip 2 au un risc mai mic de preeclampsie, naștere prematură și macrosomie, dar un risc mai mare de mortalitate perinatală, comparativ cu gravidele cu DZ tip 1. [3,9,10,22-25]

25.3.2. Complicaţiile fetale

25.3.2.1. Malformaţiile congenitale

Rata de apariție este similară pentru ambele tipuri de diabet și sunt determinate în principal de hiperglicemia periconcepțională. Riscul de apariție crește cu aproximativ 3% la valori ale HbA1c de 6,7% (50 mmol/mol) și cu 10% la valori de 11,3 % (100 mmol/mol). Cele mai frecvente anomalii sunt defectele cardiace (defect de sept atrial, defect de sept ventricular, transpoziția marilor vase) (de 3-4 ori mai frecvente), defectele tubului neural, la nivelul sistemului nervos central (anencefalie, hidrocefalie, spina bifida deschisă), musculo-scheletice și genito-urinare. Majoritatea anomaliilor apar în perioada teratologic sensibilă, în primele șapte săptămâni. Obezitatea crește riscul de malformații congenitale (defectele de tub neural și defecte cardiace congenitale).

25.3.2.2. Moarte intrauterină (moartea fătului după 24 săptămâni de sarcină, cel mai frecvent după 32 săptămâni)

Este mai frecventă în diabet, indiferent de tipul acestuia. Cauzele sunt multifactoriale (anomalii congenitale, anomalii cromozomiale, infecții, probleme vasculare placentare, preeclampsie, boli renale și macrovasculare, fumatul, hiperglicemia maternă în trimestrul al treilea, vârsta maternă crescută și greutatea maternă crescută și macrozomia fetală). Variabilitatea glicemică marcată poate determina creșterea fetală accelerată, asociată cu risc de mortalitate intrauterină.

25.3.2.3. Creștere fetală accelerată

Făt mare pentru vârsta sarcinii sau macrosomia (greutate la naștere peste 4000 g – sau 4500 g) cresc riscul pentru: distocie de umăr sau alte traumatisme ale fătului în timpul nașterii, întârziere în maturarea pulmonară fetală, hipoxie fetală, sindromul de detresă respiratorie, hipoglicemie neonatală, hiperbilirubinemie, policitemie, hipocalcemie, risc crescut de obezitate abdominală, sindrom metabolic în copilărie sau mai târziu.

25.3.2.4. Hipoglicemia neonatală

Dacă este severă și prelungită, poate provoca leziuni cerebrale, dezvoltare neurologică deficitară, și chiar deces și este atribuită hiperinsulinemiei fetale, care apare ca răspuns la hiperglicemia maternă (și ulterior fetală) în timpul sarcinii. Se poate manifesta în primele trei ore după naștere, după care glicemia revine în limite normale. În cazul hipoglicemiei patologice, aceasta persistă și după primele ore de viață, monitorizarea glicemică a nou-născutului fiind importantă. Pentru a evita hipoglicemia neonatală este foarte importantă evitarea hiperglicemiei materne. La naștere, se întrerupe brusc aportul de glucoză maternă la sugar, ceea ce, în contextul hiperinsulinemiei, va duce la hipoglicemie. Majoritatea cazurilor de hipoglicemie neonatală apar în primele 24-48 de ore după naștere și durează maximum câteva zile.

Alte complicații:

- Hematocrit crescut, sindrom de detresă respiratorie, cardiomiopatia hipertrofică tranzitorie, hipocalcemie neonatală tranzitorie;
- Făt mic pentru vârsta sarcinii, mai frecvent în DZ tip 2 (mai ales cu metformin în schema de tratament), comparativ cu DZ tip 1, retard în dezvoltare;
- Naştere prematură;

- Copiii proveniți din mame cu DZ tip 1 au un risc de a dezvolta DZ tip 1 de aproximativ 1-3%. Riscul este mai mare dacă tatăl are DZ tip 1(~3-6%), iar dacă ambii părinți au DZ tip 1, riscul este de ~20%;
- Mediul hiperglicemic intrauterin poate crește riscul de efecte adverse pe termen lung, cu dezvoltarea ADHD, autism, a diabetului, a bolilor cronice netransmisibile la vârsta adultă.

Urmărirea gravidei cu diabet zaharat se va face în colaborare cu specialiștii de obstetrică-ginecologie și alte specialități în funcție de patologiile asociate. [3,10,25]

Capitolul 25.4. Urmărirea post-partum

Gabriela Roman

25.4.1. Travaliul și nașterea

Gravidele cu DZ au un risc crescut de naștere prematură, de feți cu greutate mai mare și de mortalitate perinatală, ceea ce impune o supraveghere atentă atât a mamei, cât și a copilului de către un medic obstetrician în timpul nașterii. Momentul și modul de naștere necesită o abordare individualizată (în funcție de starea fătului, a greutății estimate a acestuia, a gestionării glicemiei, complicațiilor diabetului și antecedentelor obstetricale anterioare), ce trebuie discutată cu gravida în timpul consultațiilor prenatale. Obiectivele principale sunt evitarea morții fetale in utero și a complicațiilor de travaliu obstrucționat sau distocie de umăr asociate cu macrosomia fetală.

Frecvența cezarienelor la femeile cu diabet, atât tip 1 cât și 2 este, în general, mai mare (de peste 50%), iar rata nașterii premature (la <37 de săptămâni de gestație) este de 2-3 ori mai mare, factorii de risc fiind nuliparitatea, progresia nefropatiei, preeclampsia și HbA1c ≥ 7% (53 mmol/mol) la naștere. Nașterea prematură este asociată cu morbiditate neonatală semnificativă, în special hipoglicemie neonatală și sindrom de detresă respiratorie. Corticosteroizii administrați pentru a accelera maturarea pulmonară fetală pot duce la hiperglicemie maternă semnificativă și prelungită și chiar cetoacidoză, astfel încât dozele de insulină trebuie crescute și ajustate.

Dacă nu există riscuri obstetricale sau metabolice, se preferă nașterea pe cale naturală. În cazul macrosomiei fetale se recomandă programarea nașterii în săptămânile 37-38, prin operație cezariană, sub anestezie peridurală.

25.4.1.1. Nașterea prin cezariană programată

- Gravidele cu DZ tip 1 trebuie internate cu 1 zi înainte, fără alimentație de la ora 22:00 în seara dinainte de operație, programare operație dimineața;
- Insulina cu acțiune prelungită se administrează normal în seara dinainte de operației, cu monitorizare glicemică;
- Insulina cu acțiune rapidă trebuie întreruptă în ziua intervenției chirurgicale;
- Controlul glicemic se realizează prin administrarea i.v. de soluții de glucoză și insulină, cu ajustare în funcție de monitorizarea orară a glicemiei și menținerea acesteia între 70-126 mg/dl (4-7 mmol/L).

25.4.1.2. Travaliul

Se continuă regimul de insulină până la confirmarea travaliului, se poate consuma micul dejun și administrare de insulină prandială. La confirmarea travaliului, se inițiază postul alimentar și perfuzia cu glucoză-insulină, cu monitorizare glicemică orară.

25.4.1.3. Nașterea spontană

Se inițiază perfuzia cu glucoză-insulină, cu monitorizare glicemică orară.

După naștere, necesarul de insulină scade rapid, fiind necesare monitorizarea glicemică și ajustarea dozei de insulină. Continuarea utilizării pompei de insulină este posibilă dacă există personal medical antrenat în acest sens.

25.4.2. Urmărirea post-partum

Sensibilitatea la insulină crește în perioada imediat postpartum și revine la starea inițială în 1-2 săptămâni. Dozele de insulină trebuie scăzute, chiar din trimestrul trei de sarcină.

Până la reluarea alimentației de către lăuză, se continuă perfuzia de glucoză/insulină, dar cu doze de insulină reduse cu până la 50% și cu monitorizare glicemică frecventă.

Alăptarea este recomandată, având beneficii multiple: scăderea greutății mamei, un risc mai mic de obezitate și diabet de tip 2 la urmași. Aportul caloric trebuie adaptat (plus aprox. de 500 kcal/zi), cu ajustarea dozelor de insulină, ținând cont, însă, și de riscul mai mare de hipoglicemii. Se recomandă o gustare mică înainte de alăptare pentru a evita hipoglicemia. În general, e nevoie de o reducere a insulinei bazale seara, dar cu doze prandiale mai mari, dat fiind și aportul caloric mai crescut. La lăuzele cu DZ tip 1, necesarul de insulină postpartum, în timpul alăptării, este, de obicei, cu aproximativ 10% mai mic decât înainte de sarcină. Pentru cele cu DZ tip 2, metforminul este aprobat în timpul alăptării, deoarece nivelurile care apar în laptele matern sunt scăzute.

Unele medicații se pot reintroduce (inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei, se poate continua aspirina), dar statinele vor fi în continuare contraindicate.

Se reia discuția despre contracepție.

Femeile cu DZ tip 1 au nevoie de o monitorizare atentă pentru a evalua funcția tiroidiană. Postpartum există o incidență de 25% a tiroiditei postpartum, hipertiroidismul poate apărea în perioada 2-4 luni postpartum, iar hipotiroidismul se poate manifesta în perioada 4-8 luni. Testele funcției tiroidiene trebuie efectuate la 6 săptămâni, 3 luni și 6 luni postpartum.

Bibliografie: (pentru întreaga secțiune)

1. Tawanda Chivese et al. IDF Diabetes Atlas: The prevalence of pre-existing diabetes in pregnancy– A systematic review and meta-analysis of studies published during 2010–2020. Diabetes Research and Clinical Practice, 2022, (183):109049. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109049
2. Ashley N. Battarbee et al. Discrete glucose profiles identified using continuous glucose monitoring data and their association with adverse pregnancy outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2024 July ; 231(1): 122.e1–122.e9. doi:10.1016/j.ajog.2024.03.026
3. McCance D.R., Laura Cassidy. Diabetes in Pregnancy. În Richard I.G. Holt, Allan Flyvbjerg (eds) Textbook of diabetes. Sixth edition. | Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell 2024, pag: 1034-1072. ISBN 9781119697435
4. Helen R Murphy et al. Characteristics and outcomes of pregnant women with type 1 or type 2 diabetes: a 5-year national population-based cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 2021; 9: 153–64. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30406-X
5. Leonie K Callaway et al. Managing pre-existing diabetes prior to and during pregnancy. Aust Prescr 2024*;47:2–6*. DOI:10.18773/ austprescr.2024.002
6. Barbour L.A., Friedman J.E. Management of Diabetes in Pregnancy. În Ira Goldfine şi Robert J Rushakoff (eds) Diabetes Mellitus and Carbohydrate Metabolism. 2009, www. endotext.org/diabetesmanager.pbworks.com/Management-of-Diabetes-in-Pregnancy (accesat 3.07.2025)
7. Aguree S. et al. Combined Effect of Maternal Obesity and Diabetes on Excessive Fetal Growth: Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), United States, 2012−2015AJPM Focus 2023;2(2):100071. DOI: 10.1016/j.focus.2023.100071
8. ACOG Committee Opinion No. 762: Prepregnancy Counseling. Obstet Gynecol, 2019;133:e78–e89. oi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.12.003
9. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Management of diabetes in pregnancy: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care 2025;48(Suppl. 1):S306–S320. DOI: 10.2337/dc25-SDIS
10. Gabriela Roman, Anca Crăciun. Diabetul zaharat şi sarcina. În V. Şerban (ed), Tratat Român de Boli Metabolice, 2010, vol 1, pag. 527-545. Editura Brumar, Timişoara

11. Marisa R. Imbroane et al. Preconception glucagon-like peptide-1 receptor agonist use associated with decreased risk of adverse obstetrical outcomes. American Journal of Obstetrics and Gynecology, Available online 21 January 2025. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2025.01.019
12. Sarah A. L. Price, et al. Considering the use of GLP-1 receptor agonists in women with obesity prior to pregnancy: a narrative review. Arch Gynecol Obstet 311, 1241–1247 (2025). https://doi.org/10.1007/s00404-024-07849-9
13. Maria S Varughese, et al. GLP-1 receptor agonist therapy and pregnancy: Evolving and emerging evidence. Clinical Medicine, 25 (2), 2025. https://doi.org/10.1016/j.clinme.2025.100298
14. Katrien Benhalima, et al. Management of type 1 diabetes in pregnancy: update on lifestyle, pharmacological treatment, and novel technologies for achieving glycaemic targets. Lancet Diabetes & Endocrinology, 2023, vol 11 (7): 490-508. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00116-X
15. Mohan S, et al. Diagnosis and Treatment of Hyperglycemia in Pregnancy: Type 2 Diabetes Mellitus and Gestational Diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am. 2024 Sep;53(3):335-347. doi: 10.1016/j.ecl.2024.05.011
16. Hart KH, et al. Diet in Pregnancy: A Review of Current Challenges and Recommendations. A British Nutrition Foundation Briefing Paper. Nutr Bull. 2025 Jul 6. doi: 10.1111/nbu.70016
17. Lee TTM, et al. AiDAPT Collaborative Group. Automated insulin delivery in women with pregnancy complicated by type 1 diabetes. N Engl JMed 2023;389:1566–1578. doi: 10.1056/NEJMoa2303911
18. Benhalima, Katrien et al. Comparing advanced hybrid closed loop therapy and standard insulin therapy in pregnant women with type 1 diabetes (CRISTAL): a parallel-group, open-label, randomised controlled trial The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2024, 12 (6): 390 – 403. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00089-5
19. Sneha Mohan, et al. Diagnosis and Treatment of Hyperglycemia in Pregnancy: Type 2 Diabetes Mellitus and Gestational Diabetes. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 2024, 53 (3): 335-347. doi:10.1016/j.ecl.2024.05.011
20. McEvoy RP, et al. A narrative review of metformin in pregnancy: Navigating benefit and uncertainty. Diabetes Obes Metab. 2025, 27 (Suppl 3):16-30. doi: 10.1111/dom.16361
21. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2025 Diabetes Care 2025;48(Suppl. 1):S207–S238 | https://doi.org/10.2337/dc25-S010
22. Buschur E, et al. Diabetes In Pregnancy. [Updated 2018 Jan 17]. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279010
23. Anastasia-Stefania Alexopoulos et al. Management of preexisting diabetes in pregnancy: A Review JAMA. 2019 May 14; 321(18): 1811–1819. doi:10.1001/jama.2019.4981
24. M Drabløs et al. Pregnancy outcomes in type 2 versus type 1 diabetes: systematic review with meta-analyses Endocrine Connections (2024) 13 e240066. https://doi.org/10.1530/EC-24-0066
25. Jennifer A. Wyckoff et al. Preexisting Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society and European Society of Endocrinology Joint Clinical Practice GuidelineThe Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2025, 00, 1–48. https://doi.org/10.1210/clinem/dgaf288

Secțiunea 26. Screeningul pentru Diabet

Capitolul 26.1. Instrumente de evaluare a riscului

Adela Gabriela Ștefan, Maria Moța

26.1.1. Evaluarea riscului de diabet zaharat tip 2

Diabetul zaharat (DZ) este o afecțiune cronică complexă, ce necesită îngrijire medicală permanentă. Pentru a reduce povara imensă asupra sistemelor de sănătate publică, se impune implementarea unor strategii multifactoriale de reducere a riscului de diabet.[1] Evaluarea riscului de DZ tip 2 se realizează cu ajutorul unor chestionare validate, care utilizează informații despre indici antropometrici, stil de viață, istoric medical personal sau familial. Screeningul populației generale presupune, inițial, determinarea riscului de DZ și, ulterior, dozarea glicemiei la persoanele cu risc crescut.[2]

- Cel mai utilizat și precis instrument pentru predicția riscului de DZ tip 2 la populația caucaziană este chestionarul FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score).[2,3] Acesta este rapid, neinvaziv, cost eficient, simplu și fiabil. Modelul oferă o estimare a riscului de DZ în următorii 10 ani și atrage atenția asupra factorilor de risc modificabili;[2]

Criteriile chestionarului FINDRISC (Tabel 26.1.1.): vârsta, indicele de masă corporală (IMC), circumferința taliei, activitatea fizică, alimentația, antecedentele personale patologice sau heredocolaterale. Un scor FINDRISC < 7 indică un risc redus de a dezvolta DZ în următorii 10 ani, dar un scor ≥ 9 identifică > 70% din DZ tip 2.[3]

Tabel 26.1.1. Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) (adaptat după Doddamani et al.)[4]

Caracteristici		Puncte	Caracteristici		Puncte
1. Vârsta (ani)	< 45	0	4. Realizați cel puțin 30 minute de activitate fizică zilnic?	Da	0
	45-54	2		Nu	2
	55-64	3	5. Cât de des consumați fructe, legume sau fructe de pădure?	Zilnic	0
	> 64	4		Nu în fiecare zi	1
2. IMC (kg/m^2)	< 25	0	6. V-ați administrat vreodată în mod regulat tratament antihipertensiv?	Nu	0
	25-30	1		Da	2
	> 30	3			
3. Circumferința taliei (cm)			7. Ați avut vreodată glicemia crescută (de exemplu, la un examen medical, în timpul sarcinii în cursul unei boli)?	Nu	0
Bărbați	Femei			Da	5
< 94	< 80	0	8. Oricare din membri familiei sau alte rude a fost diagnosticat cu DZ (tip 1 sau tip 2)?	Nu	0
94-102	80-88	3		Da: bunici, mătuși, unchi sau verișori	3
> 102	> 88	4		Da: părinți, frați sau copii	5
Riscul de dezvoltare a DZ tip 2 în decursul următorilor 10 ani:					
< 7	Risc redus: se estimează că 1 din 100 de persoane vor dezvolta DZ				
7-11	Risc ușor crescut: se estimează că 1 din 25 de persoane vor dezvolta DZ				
12-14	Risc moderat: se estimează că 1 din 6 persoane vor dezvolta DZ				
15-20	Risc crescut: se estimează că 1 din 3 persoane vor dezvolta DZ				
> 20	Risc foarte crescut: se estimează că 1 din 2 persoane vor dezvolta DZ				

- American Diabetes Association (ADA) Diabetes Risk Test;

Chestionarul ADA (Tabel 26.1.2.) a fost dezvoltat în 1993 și actualizat ulterior, având ca obiectiv detectarea cazurilor nediagnosticate de DZ.[5] Factorii de risc sunt asemănători FINDRISC, cu excepția circumferinței taliei.[6,7] Un scor ≥ 5 indică un risc crescut de DZ tip 2.[7]

Tabel 26.1.2. American Diabetes Association Diabetes Risk Test (adaptat după ADA)[7]

Caracteristici		Puncte
1. Vârsta (ani)	< 40	0
	40-49	1
	50-59	2
	> 60	3
2. Genul	Masculin	1
	Feminin	0
3. Istoric de diabet gestațional (în cazul femeilor)	Da	1
	Nu	0
4. Părinți, frați sau surori cu DZ	Da	1
	Nu	0
5. Antecedente de hipertensiune arterială	Da	1
	Nu	0
6. Activitate fizică	Da	0
	Nu	1
7. Categoria greutății (conform tabelului alăturat)		

Înălțime (m)	Greutate (kg)		
1,47	53-64	65-86	> 87
1,50	56-67	67-89	> 90
1,52	58-69	69-92	> 93
1,55	60-71	72-95	> 96
1,57	62-74	74-98	> 99
1,60	64-76	77-102	> 103
1,63	66-78	79-105	> 106
1,65	68-81	82-108	> 109
1,68	70-84	84-112	> 113
1,70	72-86	87-115	> 116
1,72	74-89	89-118	> 119
1,75	77-92	92-122	> 123
1,78	79-94	95-126	> 127
1,80	81-97	98-129	> 130
1,83	83-100	100-133	> 134
1,85	86-103	103-137	> 138
1,88	88-105	106-141	> 142
1,91	91-108	109-144	> 145
1,93	93-111	112-148	> 149
	1 punct	2 puncte	3 puncte

- Alte chestionare de evaluare a riscului, mult mai puțin utilizate, sunt disponibile pentru numeroase regiuni geografice.[5,8,9]

Baza de date NHANES a fost utilizată atât pentru evaluarea riscului de DZ la adulți, cât și la tinerii de 12-19 ani, prin dezvoltarea unei metode machine learning.[10]

Un studiu publicat recent a prezentat o rețea convoluțională grafică specifică genomului (Geno-GCN) cu un agregator multi-graf, cu scopul de a determina riscul de DZ tip 2 pe baza datelor de secvențiere a întregului genom.[11]

26.1.2. Evaluarea riscului de diabet zaharat tip 1

Evaluarea riscului pentru DZ tip 1 nu se realizează prin chestionare, ci prin programe de screening disponibile în Europa (Fr1da, GPPAD), SUA (TrialNet, ASK: Autoimmunity Screening for Kids, CASCADE Study) și Australia (Type1Screen).[7]

- Fr1da Study: în acest studiu au fost înrolați copii de 2-5 ani, având ca scop determinarea prevalenței DZ tip 1 presimptomatic, precum și a riscului de progresie spre forma clinică a bolii;[12]
- GPPAD (The Global Platform for the Prevention of Autoimmune Diabetes): studiul se adresează nou-născuților și sugarilor, având ca obiectiv prevenția primară a DZ tip 1, prin identificarea copiilor cu risc genetic;[13]
- TrialNet: are ca scop prevenția DZ tip 1 sau încetinirea progresiei spre forma clinică a bolii și a contribuit la aprobarea primei terapii pentru amânarea debutului DZ tip 1 (teplizumab);[14,15]
- ASK (Autoimmunity Screening for Kids): a înrolat copii de 1-17 ani, obiectivul fiind screeningul DZ tip 1 și a bolii celiace pentru a identifica stadiile presimptomatice ale bolii;[16]

- CASCADE (Combined Antibody Screening for Celiac and Diabetes Evaluation) Study: a înrolat copii cu vârsta 1-17 ani și a avut ca scop screeningul DZ tip 1 și a bolii celiace;[17]
- Type1Screen: testare pentru autoanticorpi insulari la persoanele cu istoric familial de DZ tip 1, având ca scop prevenirea cetoacidozei diabetice și utilizarea terapiei de modificare a afecţiunii.[18]

În ultimii ani, tehnologia în sistemul de sănătate a atins un progres extraordinar, inteligența artificială având o importanță vitală. Progresul în ceea ce privește machine learning a îmbunătățit semnificativ identificarea precoce a persoanelor aflate la risc și are potențialul de a revoluționa depistarea precoce a DZ tip 1, comparativ cu metodele standard de diagnostic.[19]

26.1.3. Evaluarea riscului de diabet zaharat gestaţional

Literatura de specialitate oferă în momentul actual modele de predicție pentru diabetul zaharat gestațional (DZG). Predicția riscului poate fi îmbunătățită prin utilizarea unor explorări simple: glicemia à jeun, HbA1c, trigliceridele.[20] În ultimii ani, s-a acordat o atenție deosebită acestui subiect și au fost publicate numeroase modele minim invazive de predicție a DZG:[20]

- Toronto GDM Risk Score: acest scor ia în calcul vârsta, IMC pre-sarcină și rasa. Un scor 2 sau 3 implică un risc intermediar, iar un scor > 3 determină un risc crescut de dezvoltare a DZG și impune screeningul precoce.[21] (Tabel 26.1.3.)

Tabel 26.1.3. Toronto GDM Risk Score (adaptat după Naylor et al.)[21]

Factori de risc		Scor
1. Vârsta (ani)	≤ 30	0
	31-34	1
	≥ 35	2
2. IMC (kg/m^2)	≤ 22	0
	22,1-25	2
	≥ 25,1	3
3. Rasa	Albă	0
	Neagră	0
	Asiatică	5
	Altele	2

- Monash Machine Learning GDM Risk Prediction Model: are la bază tehnicile de machine learning, precum și Monash GDM risk prediction model,[22] scorul original, ce presupune utilizarea a 6 predictori: vârstă, etnie, IMC, antecedente de DZG, istoric familial de DZ și antecedente obstetricale nefavorabile; un scor > 4 indică risc crescut de DZG. Această actualizare a scorului original a determinat o îmbunătățire semnificativă a performanței predictive, dar și o precizie și o utilitate clinică superioare.[23] (Tabel 26.1.4.)

Tabel 26.1.4. Monash GDM risk prediction model (adaptat după Teede et al.)[22]

Factori de risc		Scor
1. Vârsta (ani)	< 25	0
	25-29	1
	30-34	1
	35-39	2
	≥ 40	2
2. IMC (kg/m^2)	≤ 20	0
	20-24,9	1
	25-26,9	1
	27-29,9	1
	30-34,9	1

	≥ 35	2
3. Etnia	Anglo-australian	0
	Polinezian	1
	Asia de Sud-Est continentală	2
	Asia de sud-est maritimă	1
	Asiatică chineză	1
	Sud-asiatic	1
	Africană	1
	Altele*	0
4. Istoric familial de DZ	Nu	0
	Da	1
5. Istoric personal de DZG	Nu	0
	Da	2
6. Antecedente obstetricale nefavorabile	Nu	0
	Da	0
*Altele: femei originare din Europa, America, Asia Centrală și Orientul Mijlociu		

Un studiu publicat recent a evaluat relația dintre scorurile de risc poligenic şi DZG și a avut ca scop integrarea acestor scoruri în estimarea riscului de boală, precum şi analizarea capacităţii lor de predicţie.[24]

DZG este frecvent întâlnit în cursul sarcinii, fiind asociat cu efecte adverse importante atât asupra sănătății mamei, cât și a copilului. Este necesară utilizarea de rutină a unor instrumente eficiente de predicție precoce, dar și de screening, cu scopul de a reduce impactul acestei afecţiuni asupra societăţii.

Bibliografie:

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1; 48(1 Suppl 1):S1-S5. doi:10.2337/dc25-SINT.

2. Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. Diabetes Care. 2003 Mar; 26(3):725-731. doi:10.2337/diacare.26.3.725.

3. Schwarz PE, Li J, Lindstrom J, Tuomilehto J. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. Horm Metab Res. 2009 Feb; 41(2):86-97. doi:10.1055/s-0028-1087203.

4. Doddamani P, Ramanathan N, Swetha NK, Suma MN. Comparative Assessment of ADA, IDRS, and FINDRISC in Predicting Prediabetes and Diabetes Mellitus in South Indian Population. J Lab Physicians. 2021 Mar; 13(1):36-43. doi:10.1055/s-0041-1727557.

5. Thoopputra T, Newby D, Schneider J, Li SC. Survey of diabetes risk assessment tools: concepts, structure and performance. Diabetes Metab Res Rev. 2012 Sep; 28(6):485-498. doi:10.1002/dmrr.2296.

6. Barreda-Pérez M, de la Torre I, López-Coronado M, Rodrigues JJ, García de la Iglesia T. Development and evaluation of a Web-based tool to estimate type 2 diabetes risk: Diab_Alert. Telemed J E Health. 2013 Feb; 19(2):81-7. doi:10.1089/tmj.2012.0110.

7. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1; 48(1 Suppl 1):S27-S49. doi:10.2337/dc25-S002.

8. Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson J, Sheikh A, Brindle P. Predicting risk of type 2 diabetes in England and Wales: prospective derivation and validation of QDScore. BMJ. 2009 Mar 17; 338:b880. doi:10.1136/bmj.b880.

9. Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of QDiabetes-2018 risk prediction algorithm to estimate future risk of type 2 diabetes: cohort study. BMJ. 2017 Nov 20; 359:j5019. doi:10.1136/bmj.j5019.
10. Vangeepuram N, Liu B, Chiu PH, Wang L, Pandey G. Predicting youth diabetes risk using NHANES data and machine learning. Sci Rep. 2021 May 27; 11(1):11212. doi:10.1038/s41598-021-90406-0.
11. Guo K, Lin H, Grosser M, Zhang G, Lu J. Geno-GCN: A Genome-specific Graph Convolutional Network for Diabetes Prediction. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2024 Jul; 2024:1-4. doi:10.1109/EMBC53108.2024.10782451.
12. Ziegler AG, Kick K, Bonifacio E, et al; Fr1da Study Group. Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany. JAMA. 2020 Jan 28; 323(4):339-351. doi:10.1001/jama.2019.21565.
13. Ziegler AG, Danne T, Dunger DB, et al. Primary prevention of beta-cell autoimmunity and type 1 diabetes - The Global Platform for the Prevention of Autoimmune Diabetes (GPPAD) perspectives. Mol Metab. 2016 Feb 22; 5(4):255-262. doi:10.1016/j.molmet.2016.02.003.
14. Jacobsen LM, Felton JL, Nathan BM, Speake C, Krischer J, Herold KC. Type 1 Diabetes TrialNet: Leading the Charge in Disease Prediction, Prevention, and Immunotherapeutic Mechanistic Understanding. Diabetes Care. 2025 Jul 1; 48(7):1112-1124. doi:10.2337/dc24-2908.
15. Sims EK, Bundy BN, Stier K, et al; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. Sci Transl Med. 2021 Mar 3; 13(583):eabc8980. doi:10.1126/scitranslmed.abc8980.
16. Stahl MG, Geno Rasmussen C, Dong F, et al; ASK Study Group. Mass Screening for Celiac Disease: The Autoimmunity Screening for Kids Study. Am J Gastroenterol. 2021 Jan 1; 116(1):180-187. doi:10.14309/ajg.0000000000000751.
17. CASCADE Research Study. Type 1 diabetes and celiac disease screening for children in the state of Washington [Internet]. 2021 [cited 2025 Jul 8]. Available from: https://cascadekids.org/
18. Wentworth JM, Sing ABE, Naselli G, et al. Islet Autoantibody Screening Throughout Australia Using In-Home Blood Spot Sampling: 2-Year Outcomes of Type1Screen. Diabetes Care. 2025 Apr 1; 48(4):556-563. doi:10.2337/dc24-2443.
19. Mittal R, Weiss MB, Rendon A, Shafazand S, Lemos JRN, Hirani K. Harnessing Machine Learning, a Subset of Artificial Intelligence, for Early Detection and Diagnosis of Type 1 Diabetes: A Systematic Review. Int J Mol Sci. 2025 Apr 22; 26(9):3935. doi:10.3390/ijms26093935.
20. Kotzaeridi G, Blätter J, Eppel D, et al. Performance of early risk assessment tools to predict the later development of gestational diabetes. Eur J Clin Invest. 2021 Dec; 51(12):e13630. doi:10.1111/eci.13630.
21. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Farine D. Selective screening for gestational diabetes mellitus. Toronto Trihospital Gestational Diabetes Project Investigators. N Engl J Med. 1997 Nov 27; 337(22):1591-1596. doi:10.1056/NEJM199711273372204.
22. Teede HJ, Harrison CL, Teh WT, Paul E, Allan CA. Gestational diabetes: development of an early risk prediction tool to facilitate opportunities for prevention. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2011 Dec; 51(6):499-504. doi:10.1111/j.1479-828X.2011.01356.x.
23. Belsti Y, Moran L, Du L, Mousa A, De Silva K, Enticott J, Teede H. Comparison of machine learning and conventional logistic regression-based prediction models for gestational diabetes in an ethnically diverse population; the Monash GDM Machine learning model. Int J Med Inform. 2023 Nov; 179:105228. doi:10.1016/j.ijmedinf.2023.105228.

24. Cheng J, Meng C, Li J, Kong Z, Zhou A. Integrating polygenic risk scores in the prediction of gestational diabetes risk in China. Front Endocrinol (Lausanne). 2024 Aug 6; 15:1391296. doi:10.3389/fendo.2024.1391296.

Capitolul 26.2. Strategii de screening

Adela Gabriela Ștefan, Maria Moța

26.2.1. Screeningul diabetului zaharat tip 2

Prevalența diabetului zaharat (DZ) a înregistrat cote alarmante în ultimii ani. Screeningul permite depistarea precoce și, astfel, prevenirea complicaţiilor.[1] Pentru a ne asigura că o persoană cu risc crescut este diagnosticată corect, chestionarul de screening trebuie urmat de teste de laborator.[2] Strategiile de screening recomandate de American Diabetes Association (ADA) presupun testarea adulților asimptomatici la orice vârstă, dacă prezintă suprapondere (IMC 25-29,9 kg/m^2) sau obezitate (IMC ≥ 30 kg/m^2) și unul sau mai mulți factori de risc (Tabel 26.2.1.), sau testare la vârsta > 35 ani la toate celelalte categorii de persoane.[1]

Tabel 26.2.1. Factori de risc pentru dezvoltarea DZ tip 2 la adulți (adaptat după ADA)[1]

1. Rudă de gradul I cu DZ	
2. Etnie/rasă cu risc crescut: latin, nativ american, africano-american, asiatico-american	
3. Antecedente de boală cardiovasculară	
4. Hipertensiune arterială (HTA): TA ≥ 130/80 mmHg sau tratament antihipertensiv	
5. HDL colesterol < 35 mg/dl (0,9 mmol/L) și/sau trigliceride > 250 mg/dl (2,8 mmol/L)	
6. Istoric personal de diabet zaharat gestațional	
7. Prediabet diagnosticat anterior	
8. Femei diagnosticate cu sindromul ovarelor polichistice	
9. Sedentarism	
10. Alte afecțiuni asociate cu insulinorezistență	Acanthosis nigricans Boala hepatică steatotică asociată disfuncției metabolice (MASLD) Obezitate severă
11. Alte grupuri de persoane cu risc crescut	Infecție HIV Antecedente de pancreatită Prezența bolii periodontale Administrare de medicamente cu risc crescut (glucocorticoizi, diuretice tiazidice, statine, antipsihotice de generația a doua și unele medicamente pentru HIV)*
* Pacienții în tratament cu antipsihotice de generația a doua necesită screening în momentul inițierii medicației, apoi la 12-16 săptămâni sau mai devreme (dacă apare simptomatologie specifică), ulterior anual. Pacienții cu HIV sunt supuși screeningului, utilizând glicemia à jeun (FPG), anterior inițierii terapiei antiretrovirale, în momentul modificării schemei de tratament, la 3-6 luni după inițierea sau modificarea terapiei şi ulterior anual.	

În situația în care adulții supuși screeningului nu au îndeplinit criteriile de diagnostic pentru DZ sau prediabet, se recomandă repetarea testării la un interval de minim 3 ani sau mai devreme, dacă apar simptome specifice hiperglicemiei sau modificări ale factorilor de risc, precum creștere în greutate. Pacienții diagnosticați cu prediabet ar trebui testați anual, deoarece au un risc crescut de DZ și, prin urmare, de boli cardiovasculare, precum accident vascular cerebral, boli coronariene, ce reprezintă principala cauză de mortalitate și dizabilitate în DZ.[1]

Prevalența DZ tip 2 a crescut dramatic în ultimii ani în rândul copiilor și adolescenților, astfel că screeningul trebuie luat în considerare după vârsta de 10 ani sau la debutul pubertății (dacă aceasta apare mai devreme), în prezența supraponderii (IMC ≥ percentila 85, dar < 95), a obezității (IMC ≥ percentila 95) sau a unui factor de risc, cel puțin (Tabel 26.2.2.).[1,3]

Tabel 26.2.2. Factori de risc pentru dezvoltarea DZ tip 2 la copii (adaptat după ADA)[1]

1. Istoric familial de DZ tip 2 la rude de gradul I sau II
2. Istoric matern de DZ sau diabet gestațional în timpul gestației copilului

3. Etnie/rasă cu risc crescut: latin, nativ american, africano-american, asiatico-american	
4. Prezenţa semnelor de insulinorezistenţă sau a afecţiunilor asociate cu insulinorezistenţa	Acanthosis nigricans Sindromul ovarelor polichistice HTA Dislipidemie Greutate la naștere mare sau mică raportat la vârsta gestațională

Dacă rezultatele sunt în limite normale, se recomandă repetarea screeningului la interval de minim 3 ani sau mai devreme, dacă apar modificări ale factorilor de risc sau creșterea IMC. Dozarea HbA1c nu va fi utilizată pentru screening și diagnostic în cazul în care sunt prezente simptome sugestive pentru debutul DZ tip 1.[1]

Persoanele care prezintă factori de risc pentru DZ sunt supuse screeningului prin teste biochimice cu sensibilitate și specificitate crescute (Tabel 26.2.3.), ce pot fi utilizate separat sau combinat, atât pentru identificarea DZ, cât și a prediabetului.[1,4,5] Aceste teste sunt reprezentate de HbA1c și glicemie, ce poate fi recoltată à jeun, la 2 ore în cadrul testului de toleranță la glucoză orală (TTGO) sau dozată întâmplător, la un pacient simptomatic.[1]

Tabel 26.2.3. Screeningul DZ prin teste biochimice (adaptat după ADA)[1]

Teste	Prediabet	DZ
1. Glicemia à jeun Sau	Alterarea glicemiei à jeun 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/L)	≥ 126 mg/dL (7 mmol/L)
2. Glicemie la 2 ore în cadrul TTGO Sau	Scăderea toleranței la glucoză 140-199 mg/dl (7,8-11 mmol/L)	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L)
3. HbA1c Sau	5,7-6,4% (39-47 mmol/mol)	≥ 6,5% (48 mmol/mol)
4. Glicemie dozată întâmplător, la un pacient cu criză hiperglicemică sau simtomatologie specifică hiperglicemiei*		≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L)
* Simptomele specifice hiperglicemiei: polidipsie, poliurie, polifagie, scădere ponderală inexplicabilă. Criza hiperglicemică face referire la cetoacidoza diabetică și/sau starea hiperglicemică hiperosmolară. Confirmarea diagnosticului, în absența unei hiperglicemii neechivoce, presupune două rezultate modificate ale acestor teste, măsurate în același timp sau în două momente diferite.		

Pentru fiecare din aceste teste, riscul este progresiv, de la limita inferioară, la limita superioară a intervalului, moment în care devine disproporționat de crescut.[1] Organizația Mondială a Sănătății (OMS), dar și alte organizații, definesc limita inferioară a alterarării glicemiei à jeun la 110 mg/dl (6,1 mmol/L).[1,6] Ghidul ESC/EASD recomandă ca DZ să fie investigat la pacienții cu boli cardiovasculare preponderent prin intermediul FPG sau HbA1c, în timp ce TTGO poate fi utilizat doar dacă cele două teste sunt neconcludente.[7]

FPG se recoltează după o perioadă de post alimentar de minim 8 ore.[1]

Glicemia la 2 ore în cadrul TTGO: Conform OMS, TTGO se efectuează după un repaus alimentar de cel puțin 8 ore, utilizând 75 g de glucoză anhidră dizolvată în 250-300 ml apă; glicemia se dozează à jeun și la 2 ore.[8] Persoanele supuse screeningului trebuie să urmeze un model alimentar mixt, cu minim 150 g de carbohidrați în cele 3 zile anterior efectuării testului. Motivul este reprezentat de posibile rezultate fals pozitive, deoarece restricția de carbohidrați în zilele anterioare testării poate crește în mod fals nivelul glucozei post-provocare.[1,9]

HbA1c: trebuie să fie efectuată printr-o metodă certificată NGSP (Programul Național de Standardizare a Glicohemoglobinei) și standardizată la metoda de referință DCCT (Trialul complicațiilor și controlul în diabetul zaharat). Dacă HbA1c este utilizată în vederea diagnosticului,

trebuie luat în considerare faptul că acest test redă o medie a valorilor glicemiei și poate fi influențată de o multitudine de factori, cum ar fi vârsta, etnia/rasa, trimestrele 2 și 3 de sarcină și perioada postpartum, deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază, infecția HIV, transfuzii recente, anemii, hemoglobinopatii, tratament cu eritropoetină, hemodializă etc. În aceste situații, diagnosticul este confirmat prin dozarea glicemiei.[1]

26.2.2. Screeningul diabetului zaharat tip 1

DZ tip 1 debutează, de obicei, cu simptomatologie acută și valori marcat crescute ale glicemiei. Screeningul DZ tip 1 asimptomatic se poate realiza prin detectarea autoanticorpilor anti-decarboxilază acid glutamic (GAD), anti antigen insular 2 (IA-2), anti-insulină sau transportor de zinc 8 (ZnT8), la subiecți cu istoric familial de DZ tip 1 sau cunoscuți cu risc genetic crescut.[1]

Prezența mai multor autoanticorpi insulari reprezintă un factor de risc pentru progresia către forma clinică a DZ tip 1, iar aceste persoane pot fi îndrumate către un centru specializat pentru a fi supuse unei evaluări suplimentare și/sau a se lua în considerare posibilitatea includerii într-un studiu clinic sau a administrării unei terapii aprobate potențiale cu scopul de a întârzia progresia bolii.[1,10]

26.2.3. Screeningul diabetului zaharat gestaţional

La prima vizită prenatală se recomandă screeningul femeilor cu factori de risc (Tabel 26.2.1.), apoi înainte de 15 săptămâni de gestație, cu scopul de a identifica femeile cu risc crescut de evenimente obstetricale nefavorabile, gravidele predispuse la necesitatea administrării insulinei, precum și risc de diagnosticare a diabetului zaharat gestațional (DZG). Diagnosticul în primul trimestru de sarcină este de DZ pregestaţional și utilizează criteriile de diagnostic ale DZ (Tabel 26.2.3.).[1,8]

Diagnosticul de DZG presupune criterii diferite și utilizează ca standard de aur TTGO în săptămânile 24-28 de sarcină.[1,8] Este utilizată această perioadă în urma rezultatelor studiului HAPO, care a constatat faptul că riscul de evenimente nefavorabile fetale, neonatale, dar și materne sunt direct corelate cu valoarea glicemiei gravidei în săptămânile 24-28 de gestaţie.[11]

Pentru diagnosticul DZG se pot utiliza două abordări:[1] (Tabel 26.2.4.)

- Abordarea într-o singură etapă, ce utilizează TTGO cu 75 g glucoză anhidră; utilizarea acesteia este preferată la nivel internațional;
- Abordarea în două etape, ce utilizează inițial TTGO cu 50 g glucoză, ce nu trebuie efectuat obligatoriu în condiții de post; gravidele care au fost testate pozitiv, sunt supuse ulterior TTGO cu 100 g glucoză, realizat după post de 8 ore.
-

Tabel 26.2.4. Screeningul DZG (adaptat după ADA)[1]

Abordarea într-o singură etapă	Abordarea în două etape
Diagnosticul presupune prezența oricărui criteriu de mai jos:	Etapa 1: Dacă glicemia la o oră ≥ 130 / 135 / 140 mg/dL (7,2/7,5/7,8 mmol/L), se continuă testarea cu etapa următoare
FPG ≥ 92 mg/dL (5,1 mmol/L)	Etapa 2: Diagnosticul necesită prezența a cel puțin două dintre următoarele criterii:
Glicemie la o oră ≥ 180 mg/dL (10 mmol/L)	FPG ≥ 95 mg/dL (5,3 mmol/L)
Glicemie la 2 ore ≥ 153 mg/dL (8,5 mmol/L)	Glicemie la o oră ≥ 180 mg/dL (10 mmol/L)
	Glicemie la 2 ore ≥ 155 mg/dL (8,6 mmol/L)
	Glicemie la 3 ore ≥ 140 mg/dL (7,8 mmol/L)

Se recomandă testarea gravidelor cu DZG pentru prediabet sau DZ la 4-12 săptămâni postpartum. Se va utiliza TTGO cu 75 g glucoză anhidră și se vor lua în considerare criteriile de diagnostic pentru DZ în afara sarcinii. Ulterior, aceste persoane vor fi testate pe tot parcursul vieții, la interval de 1-3 ani.[1]

Screeningul DZ este esenţial, deoarece permite prevenirea complicațiilor prin management adecvat, îmbunătăţind astfel calitatea vieţii pacienţilor şi reducând povara acestei boli asupra întregii societăţi.

Bibliografie:

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1; 48(1 Suppl 1):S27-S49. doi:10.2337/dc25-S002.
2. Kavian F, Benton F, Mcgill J, Luscombe-Marsh N. Characterizing screening strategies for type 2 diabetes in high-risk ethnic communities: a scoping review protocol. JBI Evid Synth. 2021 Dec; 19(12):3402-3411. doi:10.11124/JBIES-20-00492.
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 14. Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1; 48(1 Suppl 1):S283-S305. doi:10.2337/dc25-S014.
4. Li Y, Jiang H, Cheng M, et al. Performance and costs of multiple screening strategies for type 2 diabetes: two population-based studies in Shanghai, China. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020 Aug; 8(1):e001569. doi:10.1136/bmjdrc-2020-001569.
5. Chadha C, Pittas AG, Lary CW, et al. Reproducibility of a prediabetes classification in a contemporary population. Metabol Open. 2020 Mar 7; 6:100031. doi:10.1016/j.metop.2020.100031.
6. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia : report of a WHO/IDF consultation [Internet]. 2006 [cited 2025 Jul 16]. Available from: https://iris.who.int/handle/10665/43588.
7. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020 Jan 7; 41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486. Erratum in: Eur Heart J. 2020 Dec 1; 41(45):4317. doi:10.1093/eurheartj/ehz828.
8. World Health Organization. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy [Internet]. 2013 [cited 2025 Jul 16]. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/85975/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf.
9. Klein KR, Walker CP, McFerren AL, Huffman H, Frohlich F, Buse JB. Carbohydrate Intake Prior to Oral Glucose Tolerance Testing. J Endocr Soc. 2021 Mar 29; 5(5):bvab049. doi:10.1210/jendso/bvab049.
10. Gomez P, Sanchez J. Type 1 Diabetes Screening and Diagnosis. Endocrinol Metab Clin North Am. 2024 Mar; 53(1):17-26. doi:10.1016/j.ecl.2023.09.008.
11. HAPO Study Cooperative Research Group; Metzger BE, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2008 May 8; 358(19):1991-2002. doi:10.1056/NEJMoa0707943.

Secțiunea 27. Screeningul Comorbidităților

Capitolul 27.1. Boala cardiovasculară aterosclerotică

Simona Ștefan, Roxana Stoica, Ioana Bujdei-Tebeică

27.1.1. Introducere

În rândul pacienților cu diabet zaharat, complicațiile cardiovasculare constituie cauza principală a mortalității și morbidității. Peste 75% dintre diabetici, cu vârsta mai mare de 40 ani, vor deceda ca urmare a unei boli cardiovasculare.[1] Datele publicate de Studiul Framingham, după 20 ani de monitorizare a pacienților, relatează că riscul relativ de boală cardiacă ischemică este crescut cu 66% la bărbați, respectiv cu 20% la femei.[2] Pacienții diagnosticați cu diabet se confruntă cu boală arterială coronariană silențioasă mai avansată și cu un prognostic mai puțin favorabil comparativ cu populația nediabetică [1]. Ateroscleroza este responsabilă de aproximativ 65% din totalul mortalității la pacienții cu diabet. Dintre acești pacienți, 40% mor din cauza bolii cardiace ischemice, 15% din cauza altor boli cardiace și 10% din cauza bolilor cerebrovasculare.[3] Cauzele aterosclerozei la pacienții cu DZ sunt multifactoriale și încep cu ani sau chiar decenii înainte de diagnosticarea DZ tip 2. De fapt, peste 50% dintre pacienții cu DZ de tip 2 au boală coronariană preexistentă la momentul depistării diabetului. În plus, diabetul crește riscul de evenimente aterosclerotice de 2 până la 4 ori, în funcție de sex și diferențele etnice.[4]

Diabetul zaharat reprezintă un factor de risc cardiovascular independent pentru apariția bolii aterosclerotice cardiovasculare (ASCVD). La pacienții diabetici, se observă adesea o asociere frecventă a celor mai importanți factori de risc cardiovascular, precum hipertensiunea arterială, dislipidemia și obezitatea, care tind să coexiste și să se influențeze reciproc. DZ tip 2 implică un risc cardiovascular ridicat, dar eterogen. Stratificarea riscului se face cu algoritmi precum SCORE2-Diabetes.[1]

Este esențial de subliniat că cea mai mare parte a dovezilor științifice care susțin intervențiile de reducere a riscului cardiovascular la pacienții cu diabet provin din studii clinice realizate pe persoane cu diabet zaharat de tip 2, iar recomandările terapeutice privind controlul factorilor de risc cardiovascular la DZ tip 1 sunt preluate prin extrapolare din cercetările efectuate asupra diabetului de tip 2.[5]

27.1.2. Definiție

Boala cardiovasculară aterosclerotică cuprinde un spectru extins de afecțiuni, incluzând sindroamele coronariene acute, infarctul miocardic, angina pectorală stabilă și instabilă, procedurile de revascularizare coronariană sau periferică, accidentele vasculare cerebrale (AVC), accidentele ischemice tranzitorii (AIT), precum și boala arterială periferică, care poate include și anevrismul de aortă.[6]

27.1.3. Indicația de screening

Ghidul Asociației Americane a Diabetului 2025 nu recomandă screeningul de rutină pentru boala coronariană, deoarece nu s-a demonstrat că ar îmbunătăți prognosticul, atât timp cât factorii de risc pentru ASCVD sunt gestionați corespunzător. Se pot lua în considerare investigații pentru boala coronariană în prezența oricăruia dintre următoarele: semne sau simptome de afectare cardiacă sau vasculară asociată (precum sufluri carotidiene, AIT, AVC, claudicație sau boală arterială periferică), sau anomalii ECG (figura 27.1.1.).[5] Ghidul Societății Europene de Cardiologie publicat în 2023 notează că în ceea ce privește screeningul pentru boala coronariană asimptomatică numeroase trialuri clinice

randomizate nu au arătat diferențe în rezultatele cardiovasculare la momentul urmăririi la cei care au fost supuși screeningului de rutină, comparativ cu recomandările standard.[7]

Screeningul de rutină nu este recomandat în cazul persoanelor asimptomatice cu risc ASCVD crescut (Fig. 27.1.1.), parțial deoarece aceste persoane ar trebui să beneficieze deja de terapie intensivă a factorilor de risc - o abordare ce oferă beneficii comparabile cu revascularizarea invazivă.[8,9]

Simptomele clinice ale BAP la pacienții cu diabet sunt adesea mai puțin severe și atipice ca tablou. Se recomandă efectuarea screeningului pentru BAP asimptomatică la pacienții cu diabet și cu vârsta ≥50 de ani, vechime cel puțin 10 ani a DZ2, cu complicații microvasculare, cu semne clinice de afectare a piciorului sau orice leziuni de organ determinate de diabet prin determinarea indexului gleznă-braț (IGB) (figura 27.1.1.).[5]

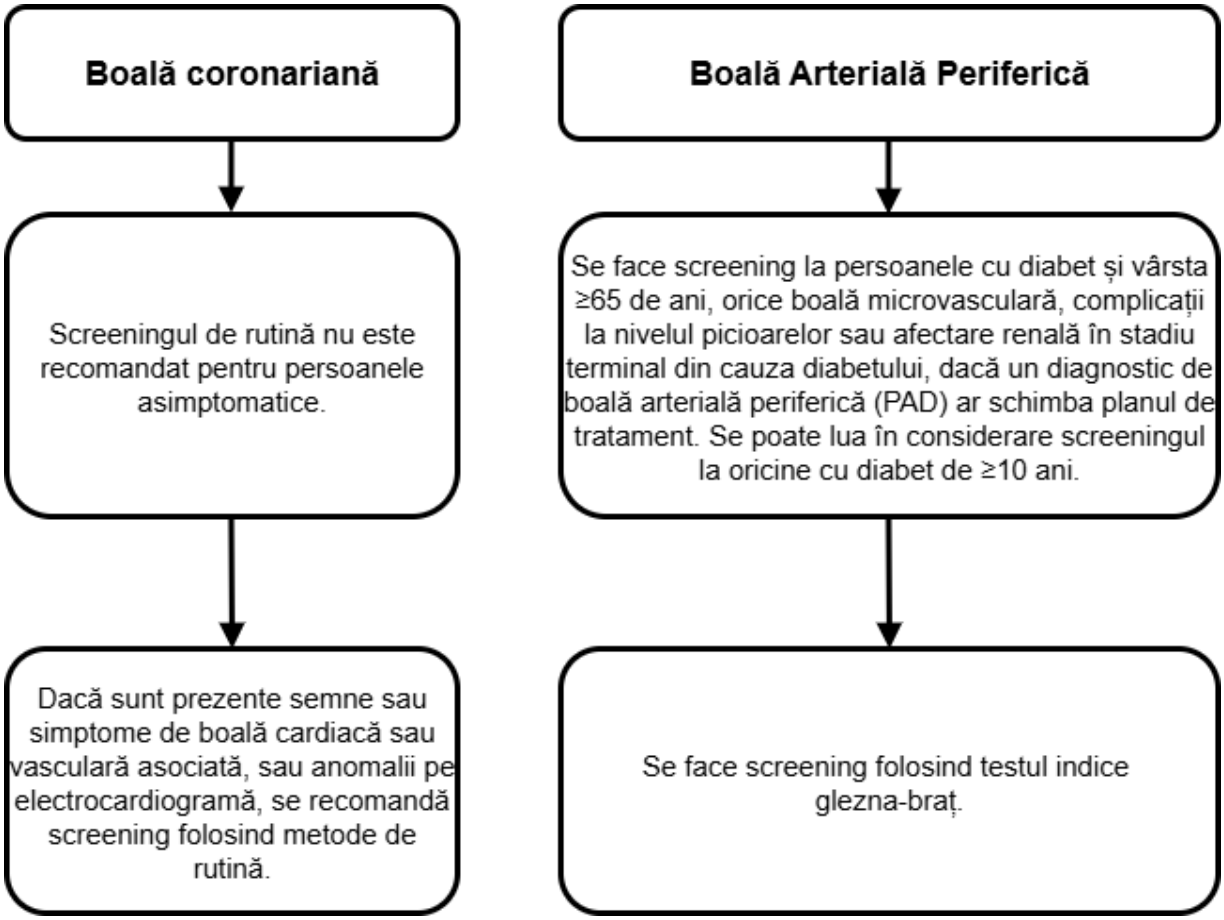


Figura 27.1.1. Screening Boală Cardiovasculară Aterosclerotică (adaptat după[5])

27.1.4. Diagnostic

Testare cardiologică

Candidații pentru teste cardiace avansate sau invazive includ: 1) pacienți cu simptome sau semne de boală cardiovasculară și 2) ECG de repaus anormal. Ca test inițial, se poate utiliza ECG de efort, cu sau fără ecocardiografie. La adulții cu diabet începând de la 40 de ani, determinarea scorului de calciu coronarian este o opțiune rezonabilă pentru evaluarea riscului cardiovascular. Ecocardiografia de stres sau imagistica nucleară sunt recomandate la pacienții cu diabet la care modificările ECG de repaus contraindică testarea la efort (ex.: bloc de ramură stângă sau anomalii ST-T), precum și la cei incapabili să efectueze efort fizic.[5]

Multiple studii au arătat că utilizarea evaluării inițiale și a monitorizării ulterioare a bolii coronariene, bazate exclusiv pe factori de risc, nu reușește să identifice cu acuratețe pacienții cu diabet zaharat de tip 2, care prezintă ischemie silențioasă.[10,11]

27.1.5. Screeningul pentru boala arterială periferică la persoanele cu diabet

Riscul de apariție a bolii arteriale periferice (BAP) este semnificativ mai mare la persoanele cu diabet comparativ cu cele fără diabet.[12,13,14] Studii de screening au identificat o prevalență de 26-30% BAP în rândul persoanelor cu diabet, iar până la jumătate din pacienți sunt asimptomatici.[15,16] Un factor de prognostic nefavorabil pentru BAP este prezența bolii microvasculare (neuropatie, retinopatie), fiind asociată cu risc crescut de amputație a membrelor.[17] De asemenea, vârsta, fumatul, dislipidemia și prezența HTA constituie factori de risc pentru BAP la pacienții diabetici.

Așadar, Ghidul Asociației Americane de Diabet din 2025 recomandă efectuarea indicelui glezna-braț pentru screeningul BAP pentru pacienții diabetici asimptomatici care ar beneficia de intensificarea terapiei farmacologice.[5]

Bibliografie:

1. Damaskos C, Garmpis N, Kollia P, Mitsiopoulos G, Barlampa D, Drosos A, Patsouras A, Gravvanis N, Antoniou V, Litos A, Diamantis E. Assessing Cardiovascular Risk in Patients with Diabetes: An Update. Curr Cardiol Rev. 2020;16(4):266-274. doi: 10.2174/1573403X15666191111123622. PMID: 31713488; PMCID: PMC7903509
2. D'Agostino R.B., Sr, Vasan R.S., Pencina M.J., et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. Circulation. 2008;117(6):743–53.doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579
3. Garber AJ. Vascular disease and lipids in diabetes. Med Clin North Am. 1998 Jul;82(4):931-48. doi: 10.1016/s0025-7125(05)70030-4. PMID: 9706127Garson, G.D., 2013. Path analysis. Asheboro, NC: Statistical Associates Publishing
4. Garber AJ. Cardiovascular complications of diabetes: prevention and management. Clin Cornerstone. 2003;5(2):22-37. doi: 10.1016/s1098-3597(03)90016-0. PMID: 12800478
5. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025;48(Suppl. 1):S207–S238 | https://doi.org/10.2337/dc25-S010
6. Rawshani A, Rawshani A, Franz_en S, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;376:1407–1418
7. Marx N, Federici M, Schütt K et al. ESC Scientific Document Group , 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC), European Heart Journal, Volume 44, Issue 39, 14 October 2023, Pages 4043–4140, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192
8. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al.; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007;356:1503–1516
9. Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetesand coronary artery disease. N Engl J Med 2009; 360:2503–2515
10. Wackers FJT, Young LH, Inzucchi SE, et al.; Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. Diabetes Care 2004;27:1954–1961

11. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol 2006; 47:65–71
12. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. Circulation 2004;110:738–743
13. Leibson CL, Ransom JE, Olson W, Zimmerman BR, O'Fallon WM, Palumbo PJ. Peripheral arterial disease, diabetes, and mortality. Diabetes Care 2004;27:2843–2849
14. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. Circulation 1997;96:44–49230
15. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. JAMA 2001;286:1317–1324
16. Lange S, Diehm C, Darius H, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and low treatment rates in elderly primary care patients with diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2004;112:566–573
17. Olesen KKW, Anand S, Thim T, Gyldenkerne C, Maeng M. Microvascular disease increases the risk of lower limb amputation - aWestern Danish cohort study. Eur J Clin Invest 2022;52:e13812
18. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al;, ESC Scientific Document Group , 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Heart Journal, Volume 41, Issue 2, 7 January 2020, Pages 255–323, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486

Capitolul 27.2. Insuficiența cardiacă

Roxana Stoica, Teodor Salmen, Simona Ștefan

27.2.1. Definiție și clasificare

Insuficiența cardiacă (IC) este un sindrom clinic cauzat de o anomalie structurală sau funcțională a inimii, având ca și consecință[1] incapacitatea acesteia de a asigura un debit cardiac adecvat cerințelor sau[2] capacitatea de a asigura un debit cardiac cu prețul creșterii presiunilor de umplere ale inimii.[1] IC este stadializată conform Asociației Americane a Inimii și Colegiului American al Cardiologilor (AHA/ACC) din 2022[1] așa cum este prezentat în Tabelul 27.2.1.

Tabel 27.2.1. Clasificarea IC (adaptat după[1])

Stadiu	Definiție	Factori de risc/Modificări cardiace
Stadiul A: Risc de insuficiență cardiacă	Persoane aflate la risc de a dezvolta insuficiență cardiacă, dar care nu prezintă încă simptome și nu au boală cardiacă structurală sau funcțională	Factorii de risc pentru persoanele aflate în acest stadiu includ: • Hipertensiune arterială; • Boală coronariană aterosclerotică; • Diabet zaharat; • Obezitate (sindrom metabolic); • Expunere la agenți cardiotoxici;Variante genetice asociate cu cardiomiopatie; • Istoric familial de cardiomiopatie.
Stadiul B: Pre-insuficiență cardiacă	Persoane fără simptome actuale sau anterioare de insuficiență cardiacă, dar cu: ⟶	• **Boală cardiacă structurală:** - Funcție sistolică redusă a ventriculului stâng sau drept; - Fracție de ejecție redusă; - Hipertrofie ventriculară; - Mărirea camerelor cardiace; - Anomalii ale mișcării pereților; - Boală valvulară cardiacă • **Existența unor presiuni de umplere crescute:** - Prin măsurători hemodinamice invazive; - Prin imagistică non-invazivă care sugerează presiuni de umplere crescute (ex.: ecocardiografie Doppler) • **Pacienți cu factori de risc și:** - **Niveluri crescute de BNP/NT-proBNP;** - **Troponină cardiacă persistent crescută** (în absența altor diagnostice cum ar fi: sindrom coronarian acut, embolism pulmonar sau pericardită).
Stadiul C: Insuficiență cardiacă simptomatică	Persoane cu simptome actuale sau anterioare de insuficiență cardiacă (vezi Tabel 27.2.2.)	
Stadiul D: Insuficiență cardiacă avansată	Persoane cu simptome severe de insuficiență cardiacă în ciuda unui tratament optimizat care: • Perturbă activitățile zilnice; • Necesită internări repetate în spital	

27.2.2. Indicația de screening

Având în vedere că diabetul zaharat este un factor de risc pentru IC, ghidul Asociației Americane a Diabetului (ADA) 2025 recomandă ca evaluarea pentru IC să se efectueze la vizita inițială, precum și la consulturile periodice.[2]

Studiul STOP-HF (St Vincent's Screening to Prevent Heart Failure) este un trial amplu, desfășurat într-un singur centru, care a inclus pacienți cu risc de IC, adică pacienți cu hipertensiune arterială, diabet zaharat sau altă boală cardiovasculară cunoscută, dar fără disfuncție sistolică ventriculară stângă stabilită sau fără IC simptomatică. Acești pacienți au fost alocați aleatoriu pentru screening prin testarea BNP sau pentru îngrijire uzuală. Participanții din grupul de intervenție care aveau un nivel de BNP ≥50 pg/mL au efectuat ecocardiografie și consult cardiologic. Screeningul bazat pe BNP a redus apariția disfuncției ventriculare stângi asimptomatice (cu sau fără diagnostic nou de IC). În mod similar, creșterea accelerată a dozelor de antagoniști ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) și a beta-blocantelor a redus evenimentele cardiace la pacienți cu diabet și niveluri crescute de NT-proBNP, dar fără boală cardiacă la momentul inițial.[3]

Screeningul standardizat pentru IC rămâne o provocare din cauza heterogenității factorilor de risc în diverse populații de pacienți. Sunt necesare studii pentru a evalua cost-eficiența și riscurile acestui tip de screening, precum și impactul asupra calității vieții și mortalității.[1]

27.2.3. Diagnostic

Pentru pacientul cu diabet zaharat evaluarea include:

- Anamneză – istoric de IC;
- Evaluare clinică.

Semnele și simptomele sunt prezentate în Tabelul 27.2.2.

Tabel 27.2.2. Simptome și semne în IC (adaptat după[4,5])

Simptome tipice	Simptome atipice	Semne tipice	Semne atipice
Dispnee Ortopnee Dispnee paroxistică nocturnă Toleranță redusă la efort sau incapacitatea de a face efort Astenie Oboseală Edeme retromaleolare sau cu altă localizare (gambiere, periorbitale)	Tuse nocturnă Wheezing Meteorism Sațietate postprandială Inapetență Declin cognitiv Confuzie Depresie Amețeală Sincopă	Presiune venoasă jugulară crescută Ritm de galop (al treilea zgomot cardiac) Galop de sumație (zgomot trei și patru cardiac) Cardiomegalie Puls apical deplasat la stânga Reflux hepatojugular Respirație Cheyne Stokes	Creștere în greutate (>2 kg/săptămână) Scădere în greutate (sarcopenie, cașexie) Edeme periferice (gleznă sacral, scrotal) Raluri pulmonare Matitate pulmonară (pleurezie asociată) Tahicardie Ritm neregulat Tahipnee Hepatomegalie Ascită Extremități reci Oligurie

- Evaluare biologică:

Testele pentru BNP (Brain Natriuretic Peptide) și NT-proBNP (N-terminal pro-B type natriuretic peptide) sunt frecvent utilizate pentru a stabili prezența și severitatea IC. În general, nivelurile de BNP și NT-proBNP sunt similare, iar oricare dintre ele poate fi folosit în îngrijirea pacienților, atât timp cât valorile absolute și pragurile respective nu sunt utilizate interschimbabil. Pragul pentru diagnosticul IC pentru NT-proBNP este 125 pg/mL, iar pentru BNP 35pg/mL. Obezitatea

este asociată cu niveluri mai scăzute de BNP și NT-proBNP, reducând astfel sensibilitatea lor diagnostică.[1]

- Evaluare cardiologică

Electrocardiografia (ECG) face parte din evaluarea de rutină a unui pacient cu IC și oferă informații importante despre ritm, frecvența cardiacă, morfologia și durata complexului QRS, cauza și prognosticul IC. Aceasta se repetă ori de câte ori există suspiciunea de aritmie, ischemie sau leziune miocardică, tulburări de conducere sau alte anomalii cardiace.

Ecocardiografie oferă informații legate de cauză și este utilă în stadializare. În funcție de fracția de ejecție a ventriculului stâng (FEVS), IC a fost clasificată în:[5]

- IC cu FEVS redusă (simptome și/sau semne IC și FE <40%); FEVS se măsoară respectând anumite standarde de calitate; se iau în calcul inclusiv valori crescute ale BNP sau NT-proBNP;
- IC cu FEVS moderat redusă (simptome și/sau semne IC și FE= 41-49%); prezența valorilor crescute ale peptidelor natriuretice (BNP ≥35 pg/mL sau NT-proBNP ≥125 pg/mL) și a altor dovezi de boală cardiacă structurală cum ar fi creșterea dimensiunii atriului stâng (AS), hipertrofie ventriculară stângă (HVS) susțin diagnosticul, dar nu obligatorii **dacă există certitudine în ceea ce privește măsurarea FEVS**
- IC cu FEVS prezervată (simptome și/sau semne IC și FE >50%); sunt necesare dovezi obiective de anomalii structurale și/sau funcționale ale inimii, consistente cu prezența disfuncției diastolice a ventriculului stâng și/sau cu presiuni de umplere crescute ale ventriculului stâng, inclusiv valori crescute ale BNP sau NT-proBNP.

Dacă ecocardiografia nu este concludentă, se poate recomanda efectuarea rezonanței magnetice cardiace sau a altor metode de imagistică nucleară.[5]

Bibliografie:

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in Circulation. 2022 May 3;145(18):e1033. doi: 10.1161/CIR.0000000000001073.] [published correction appears in Circulation. 2022 Sep 27;146(13):e185. doi: 10.1161/CIR.0000000000001097.] [published correction appears in Circulation. 2023 Apr 4;147(14):e674. doi: 10.1161/CIR.0000000000001142.]. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032. doi:10.1161/CIR.0000000000001063
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 3. Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48(1 Suppl 1):S50-S58. doi:10.2337/dc25-S003
3. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA*. 2013;310:66–74.
4. Ceriello A, Catrinoiu D, Chandramouli C, et al. Heart failure in type 2 diabetes: current perspectives on screening, diagnosis and management. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):218. Published 2021 Nov 6. doi:10.1186/s12933-021-01408-1
5. Authors/Task Force Members:, McDonagh TA, Metra M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(1):4-131. doi:10.1002/ejhf.2333

Capitolul 27.3. Boala cronică de rinichi

Roxana Stoica, Ioana Bujdei-Tebeică, Teodor Salmen

27.3.1. Definiție

BCR este diagnosticată atunci când eRFG scade sub 60 mL/min/1,73 m^2 și/sau RACU crește peste 30 mg/g timp de cel puțin 3 luni și/sau există modificări de structură renală descrise imagistic.[1] Screeningul BCR se realizează prin determinarea creatininei serice cu estimarea ratei de filtrare glomerulară (eRFG) și a raportului albumină-creatinină urinară (RACU) din proba spontană de urină.[1]

27.3.2. Indicația de screening

Ghidul Asociației Americane a Diabetului 2025 recomandă [1]:

- Evaluarea funcției renale (RACU și eGFR) la persoanele cu diabet zaharat de tip 1 cu o durată de ≥5 ani și la toate persoanele cu diabet zaharat de tip 2, indiferent de tratament (recomandare clasă B);
- Monitorizarea RACU și eGFR la persoanele cu BCR stabilită de 1-4 ori pe an, în funcție de stadiul bolii renale (recomandare clasă B).

27.3.3. Diagnostic

Laboratoarele de analize medicale eliberează rezultate ce conțin valoarea creatininei și calculul eRFG pe baza unei formule validate. La pacienții cu diabet zaharat se recomandă folosirea formulei CKD-EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.[2] Dacă este posibil, se recomandă calcularea eRFG pornind de la valoarea cistatinei C și folosirea alături de creatinină, deoarece interpretarea amândurora are o acuratețe mai mare decât utilizarea separată.[3]

Recoltarea pe 24 ore a urinei este mai dificilă și aduce puține beneficii legate de acuratețe. Măsurarea doar a albuminurinei fie prin metodă cantitativă (imunoenzimatică) sau calitativă (dipstick test- bandeletă) fără măsurarea simultană a creatininei urinare este mai ieftină, dar are un procent mai mare de rezultate fals negative sau fals pozitive în funcție de cât de concentrată este urina. De aceea, se recomandă utilizarea RACU având următoarele valori de referință: <30 mg/g = valoare normală; ≥30–300 mg/g = albuminurie moderată; ≥300 mg/g = proteinurie (albuminurie severă).[4]

Din cauza variabilității biologice ridicate de >20% între măsurătorile excreției urinare de albumină sunt necesare două din trei probe de RACU colectate într-o perioadă de 3 până la 6 luni cu rezultate anormale înainte de a se considera că o persoană are albuminurie moderată sau sever crescută.[4] Există o variabilitate în măsurarea RACU atunci când este măsurată săptămânal pe o perioadă de 1 lună, deci sunt necesare măsurători repetate și urmărirea tendințelor în timp pentru a urmări corect modificările.[4,5] Factorii care cresc excreția de albumină urinară, independent de afectarea renală sunt:[4]

- exercițiile fizice efectuate în decurs de 24 de ore;
- infecție asociată, febră;
- insuficiența cardiacă;
- hiperglicemia marcată;
- menstruația;
- hipertensiunea arterială marcată.

Bibliografie:

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48(1 Suppl 1):S239-S251. doi:10.2337/dc25-S011

2. Miller WG, Kaufman HW, Levey AS, et al. National Kidney Foundation Laboratory Engagement Working Group Recommendations for Implementing the CKD-EPI 2021 Race-Free Equations for Estimated Glomerular Filtration Rate: Practical Guidance for Clinical Laboratories [published correction appears in Clin Chem. 2023 Apr 3;69(4):430. doi: 10.1093/clinchem/hvac089.]. *Clin Chem*. 2022;68(4):511-520. doi:10.1093/clinchem/hvab278

3. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med*. 2021;385(19):1737-1749. doi:10.1056/NEJMoa2102953

4. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*. 2022;45(12):3075-3090. doi:10.2337/dci22-0027

5. Rasaratnam N, Salim A, Blackberry I, et al. Urine Albumin-Creatinine Ratio Variability in People With Type 2 Diabetes: Clinical and Research Implications. *Am J Kidney Dis*. 2024;84(1):8-17.e1. doi:10.1053/j.ajkd.2023.12.018

Capitolul 27.4. Hipertensiunea arterială

Ioana Bujdei-Tebeică, Simona Ștefan, Roxana Stoica

Managementul tensiunii arteriale (TA) reprezintă unul dintre cele patru paliere esențiale ale controlului multifactorial al complicațiilor diabetului zaharat recomandat de către American Diabetes Association, alături de controlul glicemic, al profilului lipidic și utilizarea medicației antihiperglicemiante a agenților cu protecție cardio-renală. Hipertensiunea arterială este definită drept: TA sistolică ≥130 mmHg sau TA diastolică ≥80 mmHg. Tensiune arterială crescută reprezintă TA sistolică de 120-129 mmHg alături de o TA diastolică sub 80mmHg (conform ACC/AHA) respectiv o TA sistolică între 120-139 mmHg alături de o TA diastolică între 70-89 mmHg (conform ESC).[1,2] În acest stadiu tratamentul nu a avut un beneficiu în studii. Un număr scăzut dintre pacienții cu tensiunea arterială <120/80 mmHg sunt la risc crescut cardiovascular.[3,4] Actual, există trei ghiduri principale de hipertensiune ce propun stadializări diferite ale hipertensiunii arterial (Figura 27.4.1.).

TA sistolică (mmHg)	120	130	140	160	180
ACC/AHA 2017	Normal	Crescută	Stadiul 1	Stadiul 2	
ESH 2023	Normal	Normal	Normal-crescută	Stadiul 1	Stadiul 2	Stadiul 3
ESC 2024	Normal	Crescută		Hipertensiune	

Figura 27.4.1. Comparație între clasificările hipertensiunii arteriale enunțate de ghidurile ACC/AHA - 2017, ESH – 2023, ESC – 2024[1,5-7]

Se recomandă măsurarea tensiunii arteriale la fiecare vizită medicală de rutină sau la cel puțin 6 luni, indiferent de vârsta pacientului.[3,8] Măsurarea trebuie efectuată de către personalul calificat, respectând protocolul standard: pacientul aflat în șezut, cu picioarele pe podea si brațul la nivelul cordului, cu manșeta tensiometrului adaptată circumferinței brațului, după 5 minute de repaus. Pentru diagnostic, se recomandă efectuarea a două sau mai multe măsurători în zile diferite. O TA ≥180/110 mmHg cu boală cardiovasculară, confirmă diagnosticul încă de la prima determinare cu mențiunea excluderii unei urgențe hipertensive.[1,3,9] Ghidul ESC din 2024 recomandă stabilirea diagnosticului de hipertensiune arterială în urma măsurătorilor din afara cabinetului sau monitorizării ambulatorie a TA pentru 24 h (MAATA) dacă TA determinată în cabinet este între 140-159/90-99 mmHg. Se recomandă ca, în cazul valorilor între 160-179/100-109 mmHg, să fie confirmate în decurs de o lună prin monitorizare la domiciliu sau ambulatorie.[1]

Ghidul propus de către US Preventive Services Task Force (USPSTF) recomandă screeningul pentru hipertensiune la toți adulții peste 18 ani cu frecvență diferită:

- Anual pentru pacienții > 40 de ani, dar și cei cu risc adițional crescut (ex. cei cu TA crescută, cei cu suprapondere/obezitate, cei de culoare);
- La fiecare 3-5 ani pentru adulții între 18-39 de ani cu TA în limite normale, fără alți factori de risc.[8]

Se recomandă auto-monitorizarea la domiciliu (după educarea pacientului despre procedură), folosind un dispozitiv validat și suplimentarea investigațiilor cu MAATA, pentru a face diferența dintre hipertensiunea de halat alb, cea mascată, identificarea profilului non-dipping nocturn (reprezintă un factor de risc independent) și pentru a evalua eficiența terapeutică.[1,3]

Bibliografie:

1. McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, Christodorescu RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Vol. 45, European Heart Journal. Oxford University Press; 2024. p. 3912–4018.

2. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Vol. 139, Circulation. 2019. 1082–1143 p.

3. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care. 2024 Jan 1;47:S179–218.

4. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension. 2020 Jun 1;75(6):1334–57.

5. Levine GN, Al-Khatib SM, Beckman JA, Birtcher KK, Bozkurt B, Brindis RG, et al. Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension [Internet]. 2018;71:13–115. Available from: www.acc.org

6. Mancia G, Kreutz R, Brunstr M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. ESH Guidelines [Internet]. Vol. 41, www.jhypertension.com. 2023. Available from: www.jhypertension.com

7. McCarthy CP, Bruno RM, Rahimi K, Touyz RM, Mcevoy JW. What Is New and Different in the 2024 European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Elevated Blood Pressure and Hypertension? Vol. 82, Hypertension. Lippincott Williams and Wilkins; 2025. p. 432–44.

8. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, et al. Screening for Hypertension in Adults: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. Vol. 325, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2021. p. 1650–6.

9. Carey RM, Whelton PK, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. Prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline. Vol. 168, Annals of Internal Medicine. American College of Physicians; 2018. p. 351–8.

Capitolul 27.5. Dislipidemia

Cornelia Zetu, Anca Pantea Stoian

27.5.1. Introducere

Diabetul zaharat (DZ) determină modificarea tuturor claselor de lipoproteine, mai ales VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*), LDL (*Low Density Lipoprotein*), HDL (*High Density Lipoprotein*) și Lp (a) – lipoproteina (a).

Dislipidemia este etichetată „diabetică" dacă se corectează prin optimizarea controlului glicemic (dietă specifică și tratament farmacologic).[2,7,9,13,17,20,22,25] Astfel, în DZ concentrația plasmatică a colesterolului și trigliceridelor este în limite normale când este menținut un control glicemic optim și nu sunt alte cauze posibile asociate, însă crește semnificativ în perioadele de dezechilibru metabolic major.

Principalele modificări lipidice (cantitative și calitative) prezente în diabetul zaharat sunt rezumate în tabelul 27.5.1.

Tabelul 27.5.1. Principalele modificări ale fracțiunilor lipoproteice în DZ

DZ tip 1	**DZ tip 2**
Modificări lipoproteinice	
- diminuarea catabolismului VLDL –creșterea sintezei VLDL –diminuarea catabolismului chilomicronilor –anomalii structurale LDL –anomalii în catabolismul LDL	–creșterea sintezei hepatice a VLDL –scăderea catabolismului VLDL –anomalii calitative ale LDL –anomalii ale apolipoproteinelor VLDL –scăderea HDL

27.5.2. Clasificare

Modificările lipidice întâlnite în diabet se clasifică în două mari categorii: cantitative şi calitative.[5,6,9,10,14,15,18,26,27,28,29]

27.5.2.1. Modificări cantitative

27.5.2.1.1. Hipertrigliceridemia

Este cea mai frecvent întâlnită anomalie lipidică la persoanele cu diabet, având ca origine excesul de chilomicroni și/sau particule VLDL şi putându-se încadra în tabloul clinico-biologic al hiperlipoproteinemiei tip V (mai frecvent), IV sau II B (hiperlipidemia mixtă).

Mecanismele patogenice implicate sunt:

- scăderea activității lipoproteinlipazei (LPL), determinând diminuarea catabolismului chilomicronilor și particulelor VLDL;
- creșterea activității enzimei lipaza hormono-sensibilă adipocitară (HSL), ceea ce determină creșterea afluxului de acizi grași liberi la nivel hepatic cu creșterea sintezei de VLDL;
- creșterea activității proteinei de transfer a esterilor de colesterol (CETP), ceea ce determină anomalii de structură a particulelor VLDL cu scăderea *clearance*-ului plasmatic via receptor al particulelor IDL.

Diminuarea activității receptorilor LDL secundară insulinorezistenței poate contribui suplimentar la apariția hipertrigliceridemiei în DZ tip 2.

27.5.2.1.2. Scăderea HDL-colesterolemiei

Se întâlnește cu o frecvență crescută în DZ și se poate asocia cu hipertrigliceridemia mai ales în tipul 2, veriga patogenică comună fiind insulinorezistența. Mecanismele patogenice implicate sunt:

creșterea catabolismului HDLc și diminuarea sintezei HDLc din pre ß HDL (derivate din resturi de chilomicroni și VLDL).

27.5.2.1.3. Creşterea LDL-colesterolemiei

Mecanismul patogenic implicat este reprezentat de anomalii structurale ale LDLc ceea ce conduce la scăderea afinității receptorilor specifici și a clearance-ului plasmatic.

27.5.2.2. Modificări calitative

Este dovedit faptul că modificările calitative ale fracțiunilor lipoproteinice pot precede cu mulți ani debutul bolii diabetice (mai ales în DZ tip 2), de aceea depistarea lor a devenit o necesitate, fiind implicate în apariția sau progresia leziunilor aterosclerotice.

27.5.2.2.1. LDL mici şi dense

Mecanismul patogenic este reprezentat de hipertrigliceridemia cronică ce amplifică schimbul CETP mediat de fracțiuni lipidice. Rezultă LDL modificate, sărace în colesterol și cu exces de trigliceride (TG) care, sub acțiunea lipazei hepatice (HL), sunt transformate în particule sărace în trigliceride, clasificate electroforetic și prin ultracentrifugare în LDL_B și, respectiv, LDL_3.

Formarea LDL_3 depinde astfel atât de rata transferului trigliceridelor către LDL, cât și de rata hidrolizei acestora de către HL, ambele mecanisme fiind intensificate în DZ, în special în tipul 2.

Fenotipul B este mult mai susceptibil la oxidare, deoarece are capacitatea de legare a proteoglicanilor din structura intimei vasculare.

27.5.2.2.2. LDL glicozilate, LDL oxidate

Mecanismul patogenic de producere a acestor particule are la bază hiperglicemia cronică ce determină glicozilarea apo B_{100} din structura LDL, rezultând LDL glicozilate. Acestea, fiind mai electronegative, devin extrem de sensibile la oxidare şi, deci, aterogene. Aceste LDL modificate dobândesc o afinitate crescută pentru receptorii A *scavenger* macrofagici, legarea de aceștia având loc în peretele arterial; macrofagele acumulează astfel cantități mari de esteri de colesterol, transformându-se în celule spumoase și, astfel, implicarea LDL oxidate în progresia leziunii aterosclerotice este multiplă.

27.5.3. Screening

Conform Standards of Care in Diabetes- American Diabetes Association (ADA) 2025, se recomandă la adulții cu prediabet sau diabet zaharat care nu iau terapie hipolipemiantă, să se determine un profil lipidic la momentul diagnosticului, la o evaluare medicală inițială, ulterior anual sau mai frecvent dacă există mai mulți factori de risc vascular asociați.[1]

Se consideră oportun un profil lipidic la inițierea terapiei cu statină sau cu alte hipolipemiante, la 4-12 săptămâni după inițiere, sau în situația unei modificări de doză și, ulterior, anual, deoarece facilitează monitorizarea răspunsului terapeutic.

La adulții cu diabet zaharat și vârsta <40 de ani, este rezonabil să se obțină un profil lipidic la momentul diagnosticului, și, ulterior, cel puțin la fiecare 5 ani. La persoanele mai tinere cu o durată mai lungă a bolii (cum ar fi cele cu diabet zaharat de tip 1 cu debut în copilărie), profiluri lipidice mai frecvente pot fi recomandate.

Astfel, Asociația Americană pentru Diabet (ADA) și Academia Americană de Pediatrie (AAP) recomanda screening-ul dislipidemiei la tinerii cu diabet zaharat de tip 2 (DZ tip 2) nou depistat, după ce se obține controlul glicemic sau după 3 luni de la inițierea farmacoterapiei și ulterior anual.[1] Societatea Internațională de Pediatrie și a Adolescentului cu Diabet (ISPAD) recomandă, de asemenea, screeningul lipidic la momentul diagnosticării DZ tip 2; repetarea testării pentru dislipidemie odată ce controlul glicemic a fost atins sau după 3 luni de la inițierea medicației și ulterior anual.[28] Dacă profilul lipidic este normal, se recomandă screening à jeun de profil lipidic anual.[28,29] Conform ISPAD,

screeningul pentru dislipidemie este recomandat la scurt timp după diagnosticare (când glicemia este "stabilizată") și la toți tinerii cu diabet zaharat de tip 1 începând cu vârsta de 11 ani. Dacă profilul lipidic este normal, se repetă screeningul la fiecare 3 ani. Dacă există antecedente familiale de hipercolesterolemie, boli cardiovasculare precoce sau dacă antecedentele familiale sunt necunoscute, se începe screeningul lipidic încă de la vârsta de 2 ani.

Profilul lipidic obișnuit trebuie să cuprindă (de preferat repaus alimentar de 10-12 ore) colesterolul total, HDL-colesterolul și trigliceridele serice.

Colesterolul LDL poate fi calculat, atâta timp cât trigliceridele sunt sub 400 mg/dl, folosind *formula Friedewald*: colesterol LDL = colesterol total − colesterol HDL − [1/5 x trigliceride]. Dacă trigliceridele serice sunt egale sau depășesc valoarea de 400 mg/dl este necesară măsurarea directă a colesterolului LDL seric.

În cadrul screeningului, ghidul Asociației Americane a Inimii (AHA)/Colegiului American de Cardiologie (ACC) stabilește un nivel de trigliceride seric ≥ 200 mg/dL (2,3 mmol/L) pentru a recomanda și măsurarea de apo B100 serică, în timp ce ghidul Societății Europene de Cardiologie/Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului (ESC/EASD) nu oferă astfel de îndrumări, iar ghidul Societății Europene de Cardiologie (ESC)/Societății Europene de Ateroscleroză (EAS) afirmă că apo B100 poate fi un obiectiv secundar pentru persoanele cu diabet. Ghidul ESC/EASD oferă o descriere mai detaliată a screeningului pentru prezența bolilor cardiovasculare la pacienții cu diabet, dar nivelul de evidență este C mai degrabă decât A.

Se recomandă cel puțin o măsurare a Lp(a) la vârsta adultă, pentru stratificarea suplimentară a riscului. Nivelurile crescute de Lp(a) - de obicei fiind considerate de aproximativ ≥ 50 mg/dL sunt prezente la 20% din populație și au fost identificate ca predictor al bolii cardiovasculare aterosclerotice (ASCVD), independent de alți factori de risc pentru ASCVD.[12,19]

Screeningul lipidic este important pentru a identifica pacienții cu profiluri lipidice suboptimale și, ulterior, pentru a evalua și eficientiza răspunsul terapeutic.

Este important în situația în care se constată valori crescute serice ale colesterolului LDL sau ale trigliceridelor, și o evaluare clinică de laborator suplimentară pentru a exclude posibile cauzele secundare ale dislipidemiei.

27.5.4. Clase de risc și țintele terapeutice recomandate de ghidurile ESC/EASD, ESC/EAS și AHA/ACC

Screeningul, evaluarea și managementul tulburărilor lipidice la persoanele cu DZ reprezintă cea mai corectă abordare pentru reducerea evenimentelor vasculare aterosclerotice (ASCVD). Boala cardiovasculară aterosclerotică (ASCVD) este principala cauză de morbiditate și mortalitate la pacienții cu diabet zaharat.[23] Studiile indică faptul că riscul este de câteva ori mai mare în comparație cu persoanele fără diabet zaharat.

Numeroase societăți medicale au oferit recomandări privind acest subiect, dar cele mai complete ghiduri, bazate pe dovezi disponibile, sunt cele elaborate de ESC/EASD, ESC/EAS, și ghidul AHA/ACC.[8,16] Nivelurile de evidență raportate variază de la nivelul A, unde există dovezi solide obținute pe populații multiple în care rezultatele au fost evaluate din date obținute în studii randomizate sau din meta-analize, până la Clasa C, unde datele provin din studii observaționale sau de registru cu limitări în proiectare/implementare.

Actual, ghidul Asociației Americane de Endocrinologi Clinicieni/Colegiului American de Endocrinologie consideră că persoanele cu diabet zaharat de tip 2 pot prezenta un risc ridicat, foarte ridicat sau extrem de ridicat de boală aterosclerotică.[11] Mai mult, persoanele cu diabet zaharat tip 1 și o durată a diabetului de peste 15 ani sau cu doi sau mai mulți factori de risc vascular, HbA1c slab controlată sau rezistență la insulină/sindrom metabolic ar trebui considerați a avea un risc vascular

echivalent cu pacienții cu DZ tip 2. Ținte terapeutice lipidice recomandate în DZ sunt prezentate în Tabelul 27.5.2.

La pacienții cu DZ tip 2 și vârsta cuprinsă între 40 și 69 de ani, fără ASCVD simptomatic sau leziuni ale organelor țintă severe, se recomandă estimarea riscului de boală cardiovasculară fatală și non-fatală (ex. infarct miocardic, accident vascular cerebral) pe 10 ani prin intermediul calculatorului de risc SCORE2-Diabetes (Systematic Coronary Risk Estimation 2 Diabetes) (figura 27.5.1.). SCORE2-Diabetes integrează informațiile factorilor de risc convenționali pentru boala cardiovasculară (ex. vârsta, statutul de fumător, tensiunea arterială sistolică, și valoarea colesterolului total și a HDL-colesterol) cu date specifice pentru diabet (ex. vârsta la momentul diagnosticului, HbA1c, și e-GFR).[24] Acest model este calibrat pentru 4 grupuri de țări (cu risc cardiovascular scăzut, moderat, înalt și foarte înalt).

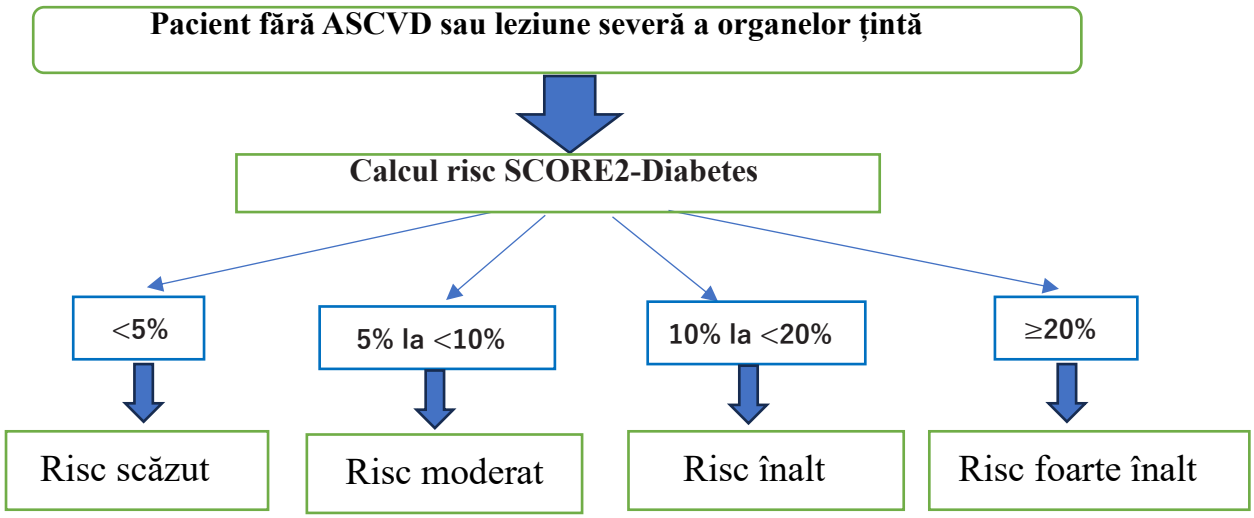


Figura 27.5.1. SCORE2-Diabetes risk

Tabelul 27.5.2. Categorii de risc cardiovascular și ținte terapeutice lipidice în DM, adaptat după ESC 2023

Categorie de risc	Factori de risc/10 ani risc	LDL-col mg/dL	Non-HDL-col mg/dl	Apo B mg/dl	TG mg/dl
Risc foarte înalt	DZ cu -ASCVD clinică, sau -cu leziuni severe ale organelor țintă sau -10 ani CVD risc de ≥20% calculat prin SCORE2-Diabetes	<55 și o reducere cu cel puțin 50%	<85	<70	<150
Risc înalt	DZ cu unul sau mai mulți factori de risc -10 ani CVD risc de 10-20% calculat prin SCORE2-Diabetes	<70 și o reducere cu cel puțin 50%.	<100	<80	<150
Risc moderat	DZ fără alți factori de risc -10 ani CVD risc de 5-10% calculat prin SCORE2-Diabetes	<100	<130	<90	<150

Legenda: CVD-cardiovascular, Leziune severă de organ țintă este definită ca cel puțin una dintre: eRFG <45 mL/min/1,73 m^2, indiferent de prezența sau absența albuminuriei; eRFG 46-59 mL/min/1,73 m^2 și microalbuminurie (RAC 30-300 mg/g sau 3-30 mg/mmol); proteinurie (RAC >300 mg/g sau >30 mg/mmol); prezența afectării microvasculare în cel puțin 3 teritorii (ex. microalbuminurie plus retinopatie plus neuropatie).

Sunt disponibile și alte scoruri de risc care încearcă să estimeze riscul cardiovascular pe durata vieții la persoanele cu diabet zaharat, cum ar fi modelul *DIAL2 [DIAbetes Lifetime*] (calibrat pentru diferite țări europene), ce pot fi utilizate pentru a ajuta la stabilirea deciziilor terapeutice.[21]

O particularitate o reprezintă recomandările actuale pentru gestionarea dislipidemiei la copiii și adolescenții cu diabet zaharat de tip 2, care presupun, ca obiective optime lipidice, valori a LDL-colesterol <100 mg/dL, HDL-colesterol >35 mg/dL și trigliceride serice <150 mg/dL. Dacă valorile lipidice sunt anormale, prima atitudine este optimizarea controlului glicemic prin modificări ale stilului de viață și încorporarea terapiei nutriționale medicale.[1,30]

Bibliografie

1. American Diabetes Association 13. *Children and adolescents: standards of medical care in diabetes− 2020. Diabetes Care, 43 (Supplement 1):S163–SS82, 2020.*
2. 2, Cairxs A., Ordońez-Hanos J., de Leiva A., Payés A.: Optimization of glycaemic control by insulin therapy decreases the proportion of small dense LDL particles in diabetic patients. Diabetes, 46: 1207–1213, 1977.
3. Bjornstad P., Dart A., Donaghue K.C., Dost A., et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents with diabetes Pediatr. Diabetes., 23:1432–1450, 2022
4. Cosentino F, Grant P.J., Aboyans V., *et al.*: ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD Eur. Heart J., 41, pp. 255-323, 2019.
5. Debelea D., Fenselean S., Gray S., Hâncu N., Howard B V., Howard J., Schrezenmeir J., Taskinen M. R.: Actualităţi în lipidologie. Ed Mirton: 160–175, 1999.
6. Durrington P. N., Sniderman A.: Hiperlipidaemia. Ed. Health Press, 2000.
7. Georgopoulos A., Applebaum-Bowden D, Margolis S.: Improved glycemic control lowers plasma apoprotein E and triglyceride levels following ingestion of a fat load in insulin dependent diabetic subjects. Metabolism, 37: 837–843, 1988.
8. Goldberg R.B., Stone N.J., Grundy S.M. The 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guidelines on the management of blood cholesterol in diabetes Diabetes Care, 43, pp. 1673-1678, 2020.
9. Ionescu-Tîrgovişte C.: Diabetologia Modernă, Ed. Tehnică, Bucureşti, 1997.
10. Joslin's Diabetes Mellitus, 13-th edition, ed. Ronald K şi Gordon CW; Lea &Febiger 1992.
11. Jellinger P.S., Handelsman Y., Rosenblit P.D., et al.: American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. Endocr. Pract., 23(Suppl. 2):1-87, 2017.
12. Koschinsky M. L., Bajaj A., Boffa M. B., Dixon D. L., Ferdinand K. C., et al., 2024 A focused update to the 2019 NLA scientific statement on use of lipoprotein(a) in clinical practice. J. Clin. Lipidol., 18: e308–e319
13. Lean M. E. J., Powrie J. K., Anderson A. S., Garthwaite P. H.: Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. Diabetic Medicine, 7: 228–233, 1990.
14. Le Roith D., Taylor S. I., Olejsky J. M.: Diabetes Mellitus – A fundamental and Clinical Text, 2nd ed., Lippincot, Williams & Wilkins, Philadelphia: 934–943, 2000.

15. Lopes-Virella M., Klein R. L., Virella G.: Modification of lipoproteins in diabetes. Diabetes. Metabolism Reviews, 12: 69–90, 1996.
16. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. *et al.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk Eur. Heart J., 41: 111-188, 2019.
17. Mincu I., Ionescu – Tîrgovişte C, Cheţa D., Mihalache N., Georgescu M.: The influence of oral antidiabetics on dyslipidaemia in newly discovered diabetes mellitus. Symp. uber orale Antidiabetika, Dresden, 12–24 June, 1978.
18. Mincu I., Voitec M., Ionescu Tîrgovişte C.: Tulburări ale metabolismului lipidic în diabetul zaharat. Infomedica, 4: 14–17, 1995.
19. Nordestgaard B. G., Chapman M. J. , Ray K., Borén J., Andreotti F. et al.: Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. Eur. Heart J., 31: 2844–2853, 2010.
20. Oscai L. B., Patterson J. A., Bogard D. L., Beck R. J., Rothermel B. L.: Normalisation of serum triglycerides and lipoprotein electrophoretic patterns by exercise. Am. J. Cardiol., 30: 775–780, 1972.
21. .Østergaard H.B., Hageman S.H.J., Read S. H. et al.: Estimating individual lifetime risk of incident cardiovascular events in adults with type 2 diabetes: an update and geographical calibration of the DIAbetes Lifetime perspective model (DIAL2) Eur. J. Prev. Cardiol., 30:61–69, 2023.
22. Ravussin E. et al: Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body weight gain. N. Eng.l J. Med., 318, 467 p, 1998.
23. Rawshani A, Rawshani A, Franz_en S, et al.Mortality and cardiovascular disease in type 1and type 2 diabetes. N Engl J Med 2;376:1407–1418, 2017.
24. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. Eur. Heart J., 44:2544–2556, 2023.
25. Sparks C. E., Sparks J. D., Bolognino M., SaHLanick A., Strumph P. A., Amatruda J. M.: Insulin effects on apolipoprotein B lipoprotein synthesis and secretion by primary cultures of rat hepatocytes. Metabolism, 35: 1128–1131, 1986.
26. Steinberg D., Parthasarabhy S., Carew T. E., Khov J. C., Wetzum J. L.: Beyond cholesterol: Modification of low-desity lipoprotein that increase its aterogenicity. N. Engl. J. Med., 320: 915–924, 1989.
27. Stone J. N., Blum C. B., Winslow E.: Management of Lipids in Clinical Practice, 3rd ed., Proffesional Communications Inc., 2000.
28. Taskinen M. R.: Hyperlipidaemia in diabetes. Bact. Clin. Endocrinol. Metab., 4: 743–775, 1990.
29. Taskinen M. R: Quantitative and qualitative lipoprotein abnormalities in diabetes mellitus. Diabetes, 41: 12–17, 1992.
30. Zeitler P., Arslanian S., Fu J., Pinhas-Hamiel O., Reinehr T., Tandon N., et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: type 2 diabetes mellitus in youth. Pediatr. Diabetes, 19(Suppl 27):28–46, 2018.

Capitolul 27.6. Boala hepatică

Anca Pantea Stoian, Cornelia Zetu, Ciprian Constantin

27.6.1. Introducere

Asocierea dintre bolile hepatice și diabetul zaharat (DZ) este bine cunoscută, prevalența generală fiind semnificativ mai mare decât cea așteptată de o asociere întâmplătoare a două boli foarte frecvente. Această relație dintre DZ și patologia cronică hepatică poate fi clasificată în următoarele categorii:

1. Boală hepatică datorată diabetului: MASLD (boala steatăzică hepatică asociată unei disfuncții metabolice)/ NASH (steatohepatita asociată disfuncției metabolice), fie cauzată de diabet (hepatopatie glicogenică -HG și hepatoscleroză diabetică);[1]
2. Diabetul ca urmare a bolii hepatice: Diabet hepatogen;[2]
3. Boală hepatică care apare coincident cu DZ: Hepatită autoimună cronică activă.[3]

Diabetul zaharat (DZ), în special tipul 2 (DZ2), reprezintă o boală metabolică cu impact multisistemic, iar ficatul este unul dintre cele mai afectate organe. Legătura bidirecțională dintre diabet și bolile hepatice cronice se traduce printr-un cerc vicios patologic în care disfuncția metabolică influențează progresia afectării hepatice, în timp ce boala hepatică poate agrava controlul glicemic și complicațiile diabetului. În ultimele două decenii, datele epidemiologice și moleculare au evidențiat faptul că steatoza hepatică, fibroza progresivă, hepatita cronică și chiar hepatocarcinomul pot apărea ca urmare directă a dezechilibrelor metabolice induse de DZ.[4,5]

Prevalența globală a steatozei hepatice la pacienții cu DZ2 (denumită recent MASLD – Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease) este estimată la peste 70%.[6,7] În plus, riscul de progresie către fibroză avansată este de 2-3 ori mai mare la persoanele cu DZ, în comparație cu indivizii non-diabetici cu aceeași severitate a steatozei.[8] Patogeneza acestei interacțiuni este complexă, incluzând hiperinsulinemia, inflamația cronică metabolică (metainflamația), alterarea axului intestin-ficat, stresul oxidativ, disfuncția mitocondrială și modificările epigenetice.[9]

Mai mult, studiile recente au demonstrat că afectarea hepatică poate preceda sau chiar anticipa apariția DZ2, ceea ce justifică recomandarea unor strategii de screening hepatic nu doar la pacienții cu DZ cunoscut, ci și în populațiile cu risc metabolic (Anexa1). În acest sens, ghidurile internaționale[4,10] susțin includerea evaluării hepatice în algoritmii de management al DZ2, cu scopul reducerii riscului cardiovascular și oncologic, având în vedere că și MASLD este factor de risc pentru acestea.[12]

27.6.2. Boli hepatice asociate diabetului zaharat și metode de screening

27.6.2.1. Boala steatozică hepatică asociată disfuncției metabolice (MASLD)

MASLD este recunoscută în prezent drept cea mai frecventă cauză de boală hepatică cronică la nivel global. Termenul a înlocuit vechea denumire de MAFLD sau NAFLD, pentru a reflecta mai clar mecanismele metabolice implicate. Steatoza hepatică asociată disfuncției metabolice (MASLD) a înlocuit vechea denumire de steatoză hepatică non-alcoolică (NAFLD) sau boala ficatului gras asociată disfuncției metabolice (MAFLD), pentru a identifica mai eficient steatoza hepatica la pacienții cu afectare metabolică.[4,10]

Definiția actuală include prezența steatozei hepatice și a cel puțin unui factor de risc cardiometabolic (Tabel 27.6.1.) asociat cu rezistența la insulină precum: prediabetul, DZ, dislipidemia aterogenă sau hipertensiune arterială, dar fără alte cauze identificabile de steatoză și în lipsa consumului cronic de alcool.[4,9,10,11]

Tabel 27.6.1. Factorii de risc metabolic atribuți MASLD

FACTOR DE RISC METABOLIC	CRITERIILE APLICABILE ADULȚILOR (cel puțin 1 din cele 5)
1.OBEZITATE/SUPRAPONDERE	▪ **Indicele de masă corporală** ≥25 kg/m2 (≥23 kg/m2 la persoanele de etnie asiatică) ▪ **Circumferința taliei** ≥94 cm la bărbați și ≥80 cm la femei (europeni) ≥90 cm la bărbați și ≥80 cm la femei (sud-asiatici și chinezi) ≥85 cm la bărbați și ≥ 90 cm la femei (japonezi)
2.DISGLICEMIA/PREDIABET/DIABET ZAHARAT	▪ **Prediabet**: HbA1c =5,7-6,4% sau glicemie à jeun 100-125 mg/dl sau glicemia plasmatică la 2 ore în timpul TTGO =140-199 mg/dl, sau ▪ **DZ2**: HbA1c ≥ 6,5% sau glicemia plasmatică à jeun ≥126 mg/dl sau glicemia plasmatică la 2 ore în timpul TTGO ≥200 mg/dl, sau ▪ **Tratament în curs pentru DZ2**
3.TRIGLICERIDE	≥150 mg/dl sau tratament în curs cu medicatie antidislipidemică
4.HDL Colesterol	≤39 mg/dl la bărbați și ≤50 mg/dl la femei sau tratament în curs cu medicație antidislipidemică
5.TENSIUNEA ARTERIALĂ	≥ 130/85 mmHg sau tratament în curs cu medicatie antihipertensivă

Legendă: HbA1c, hemoglobină A1c; HDL, lipoproteina cu densitate mare; TTGO, test oral de toleranță la glucoză. Adaptat si preluat după[10]

Date epidemiologice recente arată că aproximativ 70% dintre pacienții cu DZ2 au MASLD, iar până la 30% dintre aceștia pot prezenta forme avansate de fibroză. În plus, MASLD este un factor independent de risc pentru boli cardiovasculare, mortalitate generală și cancer hepatic.[12]

Specialiștii ar trebui să evalueze activ MASLD cu fibroză hepatică fie la persoanele cu DZ 2, fie la cei cu obezitate abdominală și cel puțin 1 factor(i) de risc metabolic suplimentar(i) și/sau semne radiologice de steatoză hepatică sau la persoanele cu teste funcționale hepatice anormale.[4,10,14]

Scopul screeningului pentru MASLD este ,de fapt, identificarea persoanelor cu steatohepatită asociată disfuncției metabolice (MASH) cu risc pentru a preveni posibila ciroză hepatică, carcinomul hepatocelular (CHC), transplant hepatic și mortalitatea de orice cauză (Figura 27.6.2.).[13-15] Acest risc este sensibil mai mare la persoanele care asociază obezitate central-abdominală și factori de risc cardiometabolici sau rezistență la insulină, cu vârsta >50 de ani și/sau au aminotransferaze plasmatice persistent crescute (AST și/sau ALT >30 UI/L timp de >6 luni).[4,10,16,17]

O strategie de screening bazată doar pe evaluarea aminotransferazelor plasmatice crescute (cu valori >40 UI/L) ar rata majoritatea persoanelor cu MASH, deoarece MASH cu risc crescut și fibroză semnificativă clinic (F2) este frecvent observată cu aminotransferaze plasmatice sub pragul utilizat în mod obișnuit de 40 UI/L (Figura 27.6.1.).[4,10,17] Colegiul American de Gastroenterologie consideră limita superioară a nivelurilor normale de ALT ca fiind 29–33 UI/L pentru bărbați și 19–25 UI/L pentru femei,[18] deoarece nivelurile mai ridicate sunt asociate cu o creștere a mortalității hepatice.

O valoare a rigidității hepatice măsurată elastografic (LSM <8,0 kPa) are o valoare predictivă negativă bună pentru a exclude fibroza avansată (≥F3–F4)[19,20] și indică un risc mai mic de fibroză semnificativă clinic. Astfel, persoanele cu prediabet sau DZ2 pot fi monitorizate și în clinici nespecializate, cu teste de supraveghere repetate la fiecare 1-2 ani. Dacă LSM este ≥8,0 kPa, riscul de fibroză avansată (≥F3–F4) este mai mare și astfel de persoane ar trebui recomandate pentru evaluare gastroenterologică[16] în cadrul unei echipe multidisciplinare.[17] Index-ul fibroză-4 (FIB-4) urmat de LSM

(măsurarea rigidității hepatice) ajută la stratificarea persoanelor cu DZ pentru riscul de fibroză hepatică avansată și, astfel, optimizează intervenția medicală.[21]

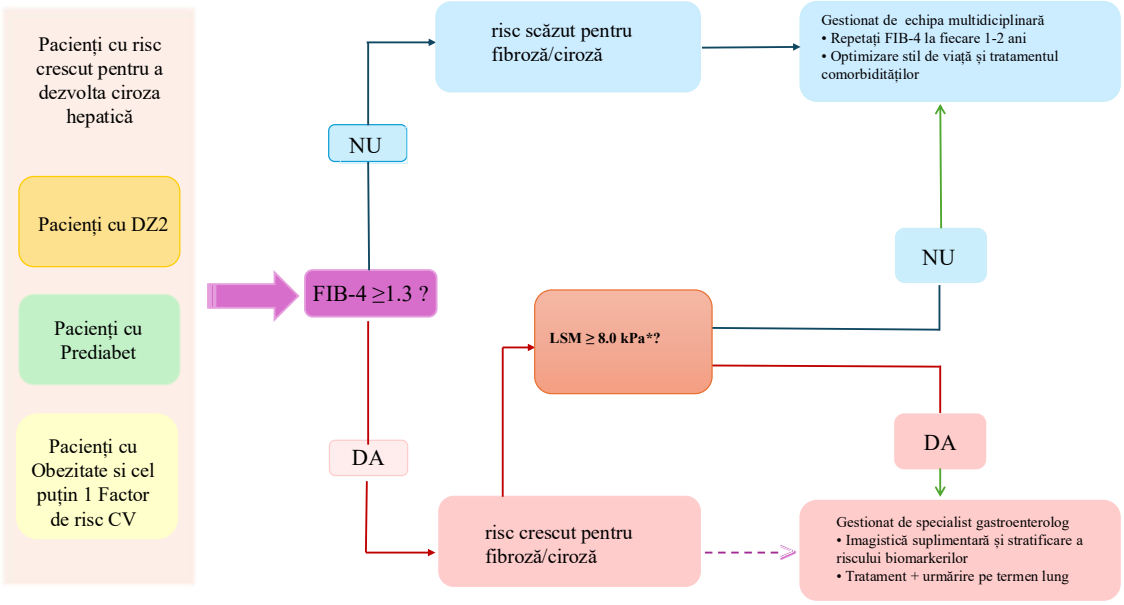


Figura 27.6.1. Algoritm de screening și diagnostic pentru stratificarea riscului și prevenirea cirozei la persoanele cu boală steatozică hepatică asociată cu disfuncție metabolică (MASLD). Preluat și adaptat după[4,10]

*În absența posibilității de măsurare a rigidității hepatice prin elastografie (LSM), se consideră ELF (enhanced liver fibrosis test) o alternativă diagnostică. Dacă ELF este ≥ 9,8, persoana prezintă un risc ridicat de steatohepatită asociată cu disfuncție metabolică cu fibroză hepatică avansată (≥F3-F4) și trebuie deferită unui specialist gastroenterolog/hepatolog.[4,10]

Legendă: CV, cardiovascular; ELF, test de fibroză hepatică amplificat; FIB-4, indice de fibroză-4; LSM, măsurarea rigidității hepatice prin elastografie tranzitorie controlată prin vibrații

Unele variante genetice care implică modificarea metabolismul hepatocitelor pot crește, de asemenea, riscul de progresie a MASH și ciroză,[17,22] amplificând impactul obezității.

1. Evaluați adulții cu DZ2 sau cu prediabet, în special cei cu obezitate sau alți factori de risc cardiometabolici sau boli cardiovasculare stabilite, pentru riscul lor de a avea sau dezvolta ciroză legată de steatohepatita asociată cu disfuncție metabolică (MASH) utilizând FIB-4 calculat [mdcalc.com/calc/2200/fibrosis4-fib-4- index-liver-fibrosis], chiar dacă au enzime hepatice normale;
2. Adulții cu DZ sau prediabet cu niveluri plasmatice de aminotransferază persistent crescute pentru >6 luni și FIB-4 scăzut ar trebui evaluați pentru alte cauze de boală hepatică;
3. Adulții cu DZ2 sau prediabet cu un FIB-4 ≥1,3 vor avea o evaluare suplimentară prin evaluarea elastografică, dacă nu este disponibil, prin ELF;
4. Adulții cu DZ2 sau prediabet cu risc crescut de fibroză hepatică semnificativă (în urma evaluării prin FIB-4, elastografie sau ELF) vor fi deferiți specialistului gastroenterolog/ hepatolog pentru o evaluare și gestionare suplimentară.[4,10,14]

Persoanele cu MASLD prezintă, de asemenea, un risc mai mare de a dezvolta cancer extrahepatic,[23] DZ 2[24] și boli cardiovasculare.[25,26] Dovezile emergente sugerează că MASLD crește riscul de insuficiență renală cronică la persoanele cu DZ 2, în special atunci când este prezentă fibroza hepatică.[27]

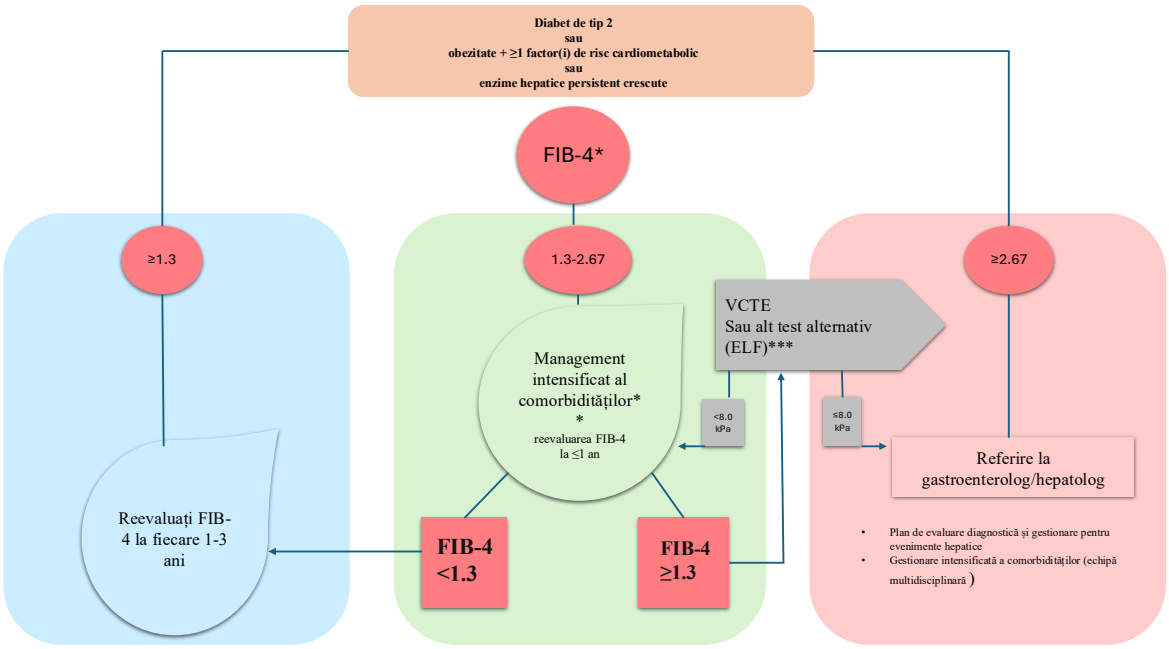
În situația evoluției către MASH, specialiștii pot solicita teste suplimentare pentru stratificarea riscului de fibroză MASH,[10,16] inclusiv elastografie prin rezonanță magnetică (MRE) (cea mai bună performanță general în special pentru stadiile incipiente de fibroză) sau RMN multiparametric,[28] precum și biomarkeri de fibroză. Deși biopsia hepatică rămâne standardul de aur pentru diagnosticul MASH, indicația sa de rutină este rezervată din cauza costurilor ridicate și a potențialului de morbiditate asociat cu această procedură (utilizarea ei rămâne la discreția specialistului).

Se recomandă evaluarea tuturor pacienților cu DZ2 prin:

- Transaminaze hepatice: alaninaminotransferază (ALT), aspartataminotransferază (AST) ;
- Ecografie hepatică - sensibilitate limitată în detectarea steatozei ușoare.

În funcție de determinările de mai sus, se poate continua cu:

- Scoruri de fibroză neinvazive: FIB-4, NAFLD Fibrosis Score (NFS), FAST (FibroScan-AST Score);[10,16]
- Elastografie tranzitorie (FibroScan) - metodă validată pentru identificarea fibrozei semnificative (≥F2);[16]
- Alte metode: MRI-PDFF (pentru cuantificarea grăsimii hepatice) și elastografia prin rezonanță magnetică (MRE), utilizate în centre specializate (Figura 27.6.2.).[29]



* Limite ale FIB-4 valabile pentru vârsta ≤65 ani (pentru vârsta >65 ani: pragul FIB-4 inferior este 2,0)

** intervenție asupra stilului de viață, tratamentul comorbidităților sau proceduri bariatrice

*** MRE, SWE, ELF, cu valori adaptate

Figura 27.6.2. Model de evaluarea neinvazivă a riscului de fibroză avansată și a rezultatelor hepatice la persoanele cu factori de risc metabolici sau semne de steatoză. Persoanele cu DZ2 sau obezitate abdominală și cel puțin 1 factor(i) de risc cardiometabolic suplimentar(i) sau enzime hepatice persistent crescute ar trebui să urmeze etapele de screening și de diagnostic în mai mulți pași, pentru a identifica persoanele cu MASLD și fibroză avansată. Modelul poate fi aplicat și în cazul descoperirii ocazionale a steatozei.[14]

Legendă: ELF, fibroză hepatică accentuată; FIB-4, indice de fibroză-4; GLP1RA, agonist al receptorului peptidei-1 de tip glucagon; MRE, elastografie prin rezonanță magnetică; SLD, boală hepatică steatozică; SWE, elastografie cu unde de forfecare; VCTE, elastografie tranzitorie controlată prin vibrații.Preluat și adaptat după[14]

Tip de scor	Formula	Valori normale
FIB-4 (Index de fibroza-4)	Vârsta x AST/(nr plachete x √ (ALT)) (vârsta în ani, ALT și AST în U/L, număr plachete în 10^9/L)[30]	< 1,3 FIB-4 nu a fost validat la populațiile pediatrice sau la adulții cu vârsta <35 de ani. La persoanele cu diabet zaharat cu vârsta peste 65 de ani, au fost recomandate valori limită mai mari pentru FIB-4 (1,9–2,0 mai degrabă decât 1,3)[31]

APRI (raport AST-plachete sangvine)	(AST/valoarea superioară normală AST) x (100/nr. plachete)[32]	<0,5
NFS (scor fibroză NAFLD)	-1.675 + 0.037 × age + 0.094 × IMC + 1.13 × glicemia a jeun (da = 1, nu = 0) + 0.99 × AST/ALT - 0.013 × nr. plachete - 0.66 × albumină. (33) (vârsta în ani; IMC în kg/m^2; AST and ALT în (U/L); nr.plachete în 10^9/L și albumina în g/dL).	< -1.455

Tabel 27.6.2. Cele mai frecvent utilizate scoruri de fibroza și/sau steatoză. Preluat si adaptat după[10,16]

La adulții cu MASLD, evaluarea secvențială cu instrumente neinvazive poate ajuta la excluderea progresiei fibrozei.
La adulții cu MASLD, instrumentele neinvazive-teste pot ajuta la anticiparea riscului de evenimente generale și hepatice și a mortalității.

Mai multe scoruri, inclusiv LiverRisk, SAFE și MAF-5, sunt în curs de dezvoltare și evaluare pentru contextul populațional.[11] Studiile viitoare vor trebui să abordeze modul în care aceste scoruri se comportă în ceea ce privește acuratețea, în testarea secvențială și în ceea ce privește raportul cost-eficiență (Tabel 27.6.2.).

- Testul ELF (fibroză hepatică accentuată) produce un scor unic bazat pe măsurători cantitative a trei markeri serici ai metabolismului extracelular al colagenului;[10,11]
- ADAPT – care include vârsta, prezența diabetului, propeptidul amino-terminal al tipului III de pro-colagen (PRO-C3) și numărul de trombocite – a demonstrat recent o performanță relativ ridicată atât în identificarea MASLD cu fibroză avansată în cadrul îngrijirii terțiare hepatologice, dar și în excluderea fibrozei avansate în populațiile cu risc scăzut.[10,11]

Dispozitive speciale cu ultrasunete permit elastografia tranzitorie hepatică:

- Elastografia tranzitorie controlată prin vibrații (VCTE), se determină valorile parametrilor de măsurare a rigidității hepatice (LSM) și atenuare controlată (CAP), fapt ce permite o estimare relativ fiabilă a gradului de fibroză și respectiv steatoză;
- Elastografia prin RMN (MRE) pentru evaluarea rigidității hepatice necesită hardware specializat pentru generarea undelor mecanice și tehnici de achiziție dedicate, care sunt disponibile doar în anumite centre de cercetare;
- O altă metodă, mai indirectă, bazată pe RMN pentru diagnosticarea MASH și a fibrozei, numită LiverMultiScan, poate fi efectuată cu unități RMN obișnuite, fără o unitate de elastografie - disponibilitatea redusă și costurile ridicate limitează utilizarea sa pe scară largă.[11]

Scoruri combinate pentru diagnosticarea fibrozei care utilizează analize de sânge și rezultate imagistice (elastografie și evaluarea steatozei) au fost propuse și testate în ultimii ani:

MAST = MRE + MRI-PDFF + AST;
FAST = VCTE (LSM, CAP) + AST;
MEFIB = MRE + FIB-4 (10,11).

Care dintre toate aceste scoruri are performanță diagnostică superioară nu este încă elucidat, dar, în prezent, ele sunt în curs de investigare și mai ales la grupe de populație specific studiată (persoane cu DZ).

27.6.2.2. Hepatopatia Glicogenică (HG)

Este o boală rară, subrecunoscută, caracterizată prin combinația dintre diabet zaharat slab controlat, leziuni hepatice acute, cu creștere marcată a aminotransferazelor serice și caracteristici histologice la biopsia hepatică, care includ acumulare marcată de glicogen în hepatocite, inflamație minimă sau absentă și arhitectură intactă, fără fibroză semnificativă dar cu prezența hepatomegaliei.[34]

Terminologia acestei afecțiuni a suferit diverse modificări, de la ”glicogenoza hepatica”, ”boala hepatica a depozitelor de glicogen”, fiind pentru prima data descrisă, în 1930, de Pierre Mauriac. În 2006, Torbenson o denumește hepatopatia glicogenică, fiind universal adoptată aceasta denumire.[35]

Prevalența bolilor hepatice în rândul pacienților cu diabet fiind foarte ridicată, MASLD și glicogenoza hepatică sunt cele mai frecvent întâlnite.[36] Aproximativ 98% din cazurile de HG au fost raportate la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, iar restul de 2% la cei cu diabet zaharat de tip 2. 62% din cazurile raportate sunt paciente de sex feminin, iar 38% din cazurile raportate sunt la pacienți de sex masculin, ceea ce indică o ușoară predominanță feminină, majoritatea cazurilor apărând în adolescență.[37]

Componenta esențială în fiziopatologia HG este variabilitatea glicemică mare, excursii glicemice frecvente grefate de episoade de hipo- și hiperglicemie, precum și de prezența hiperinsulinismului.[38] Frecvent, se instalează după perioade lungi de hiperglicemie ce au fost supracorectate cu insulină.[39]

HG se prezintă de obicei la copii și adolescenți cu diabet zaharat de tip 1, dar poate fi observată și în diabetul zaharat de tip 1 la adulți[40] și, uneori, raportată și în diabetul zaharat de tip 2. La copii și adolescenții cu DZ1 se poate asocia cu retard de creștere, pubertate întârziată și hepatomegalie.[41] HG poate fi confundată ușor cu MASLD.[42,43] Controlul glicemic este singura terapie necesară pentru HG.[44]

Diagnosticul de certitudine pentru HG este puncția biopsie hepatică, identificându-se depozitele de glicogen în citoplasma hepatocitelor. Clinic, HG este asimptomatică și se însoțește de nivele crescute ale transaminazelor hepatice sau de hiperglicemie cronică cu poliurie, polidipsie, scădere în greutate și stare de oboseală marcată.[44]

Screening:

- Evaluarea transaminazelor hepatice care vor fi frecvent crescute până la de 2-3 ori valoarea admisă, asociate cu o valoare normală a fosfatazei alcaline;
- Evaluarea prin ultrasonografie și/sau computer tomograf poate aduce informații suplimentare. La ecografie nu se poate diferența de MASLD, cel mai frecvent ecogenitatea hepatică fiind normală;
- La computer tomograf (CT), se poate observa hiperdensitate hepatică, în cazul HG, fiind diferențiată de MASLD, unde frecvent este întâlnită hipodensitatea țesutului hepatic.[42,43,44]

27.6.2.3. Hepatoscleroză diabetică (HSD)

HSD este o formă rară, de fibroză perisinusoidală cu formare de membrană bazală, fără steatoză, observată în biopsiile hepatice ale persoanelor cu DZ.[45]

HSD apare la subiecții cu diabet zaharat tip 1 și 2 de lungă durată și cu boală microvasculară, în special boala cronică renală în stadiul final sau la pacienții diabetici cu transplant renal, și recent, a fost propusă ca reprezentând manifestarea hepatică a microangiopatiei diabetic.[46] Este adesea asociată cu arterioscleroza hialină, iar caracteristicile tipice ale NASH sau ale hepatopatiei alcoolice sunt absente, însă frecvent se complică cu ciroza hepatică.[47]

HSD este un marker al diabetului zaharat sever. Patogeneza sa este de origine metabolică, cauza principală fiind statusul hiperglicemic prelungit și stresul oxidativ cronic, precedate de creșteri ale AGE-urilor (Advanced glycation end products, 8-iso-prostaglandin $F_{2\alpha}$), marker ai peroxidarii lipidice crescute, și a produșilor secundari ce induc vasoconstricție și cresc aderența și agregarea plachetară, favorizând îngroșarea membranei bazale și a arterelor mici.[48]

Clinic, majoritatea sunt silențioase, dar afecțiunea se poate prezenta cu colestază completă, ce poate fi secundară compresiei mecanice sau ischemiei canalelor biliare cauzate de fibroza perisinusoidală. Creșterea fosfatazei alcaline este frecventă întâlnită.[49]

Screening:

- Transaminaze hepatice normale sau ușor crescute;

- Fosfataza alcalină mult crescută.

27.6.2.4. Hepatita virală C (HCV)

Pacienții cu DZ prezintă o prevalență mai mare a infecției cu virusul hepatitic C comparativ cu populația generală. Studiile sugerează o relație de cauzalitate bidirecțională, virusul C având capacitatea de a induce rezistență la insulină și hiperglicemie prin afectarea directă a celulelor β-pancreatice și prin activarea căilor proinflamatorii.[50,51]

Screening - se recomandă testarea serologică pentru anti-HCV, urmată de confirmarea ARN-HCV, în următoarele situații:

- Toți pacienții cu DZ nediagnosticați anterior;
- Pacienții cu transaminaze crescute inexplicabil;
- Persoanele cu factori de risc (transfuzii, consum de droguri, antecedente de hemodializă).[51,52]

27.6.2.5. Ciroza criptogenică

O parte semnificativă a cirozelor etichetate anterior drept „criptogenice" au fost reatribuite ca forme avansate de MASLD. La pacienții cu DZ, ciroza poate evolua silențios până în stadii avansate, fiind asociată cu risc crescut de decompensare și carcinom hepatocelular (HCC).[53]

Screening:

- Monitorizare periodică a enzimelor hepatice și a funcției de sinteză;
- Ecografie abdominală;
- Elastografie hepatică;
- Aplicare scoruri de risc (FIB-4, NFS).[53]

27.6.2.6. Hepatitele autoimune

Hepatitele autoimune (AIH) sunt întâlnite mai ales la pacienții cu DZ tip 1, în contextul altor boli autoimune (tiroidite, boală celiacă). Incidența AIH în DZ1 este estimată la 0,5–1%, dar recunoașterea precoce este esențială pentru prevenirea progresiei către ciroză.[54]

Screening:

- Dozarea transaminazelor, IgG și fosfatazei alcaline;
- Determinarea anticorpilor: anticorpii anti-mitocondriali (ANA), anticorpi anti-mușchi neted (SMA), anticorpi anti microzom ficat-rinichi (anti-LKM1), antigen solubil hepatic (anti-SLA);
- Biopsia hepatică rămâne standardul de aur pentru confirmare.[54]

27.6.2.7. Ciroza hepatică

Ciroza este stadiul final comun al majorității bolilor hepatice cronice. Diabetul agravează prognosticul prin creșterea riscului de encefalopatie hepatică, ascită refractară, sângerări digestive și HCC.[55]

Screening și monitorizare:

- Evaluare periodică (ALT, AST, INR, albumină, bilirubină);
- Scoruri de prognostic: Child-Pugh;
- Ecografie hepatică și FibroScan la 6 luni;
- Endoscopie digestivă superioară pentru depistarea varicelor esofagiene.[55]

27.6.2.8. Carcinomul hepatocelular (HCC)

Diabetul este un factor de risc independent pentru dezvoltarea HCC, chiar și în absența cirozei manifeste. Mecanismele implică inflamația cronică, hiperinsulinemia, activarea căilor mitogenice și stresul oxidativ.[12] MASLD asociat cu DZ prezintă un risc de 7-10 ori mai mare de HCC comparativ cu populația generală.[12]

Screening:

- Ecografie abdominală la 6 luni;
- AFP - deși limitat ca specificitate, poate fi util în combinație cu imagistica;
- RMN cu substanță de contrast în cazurile cu suspiciune imagistică sau creștere izolată a alfa feto proteinei (AFP).[12]

27.6.3. Concluzii

Screeningul bolilor hepatice la pacienții cu diabet zaharat trebuie să devină o rutină în practica clinică, având în vedere prevalența crescută a afectării hepatice și riscul de progresie silențioasă către complicații severe. În era medicinei personalizate, algoritmii de screening trebuie adaptați individual, luând în considerare tipul de diabet, prezența comorbidităților și riscul metabolic.[4] Integrarea testelor neinvazive, a tehnologiilor imagistice moderne și a biomarkerilor serici oferă o oportunitate unică de a interveni timpuriu, înaintea apariției stadiilor ireversibile ale bolii hepatice.

Anexa1 – Tabel sinoptic: Screeningul bolilor hepatice la pacienții cu diabet zaharat

Afecțiune hepatică	Populație țintă	Metode de screening recomandate	Frecvența screeningului
MASLD	Toți pacienții cu DZ tip 2	Ecografie, FIB-4, FAST, FibroScan, MRI-PDFF	La diagnostic și apoi anual sau la modificări
Hepatita virală C	Toți pacienții cu DZ nediagnosticați anterior	Serologie anti-HCV, ARN-HCV	O dată sau la expunere repetată la risc
Ciroza criptogenică	DZ cu teste hepatice anormale sau risc metabolic	Transaminaze, elastografie, FIB-4, NFS	Periodic, la fiecare 6–12 luni
Hepatite autoimune	DZ tip 1 cu suspiciune de boală autoimună	Transaminaze, IgG, ANA, SMA, LKM1, biopsie	La suspiciune clinică; monitorizare anuală dacă e pozitiv
Ciroza hepatică	Pacienți cu DZ și semne de boală hepatică cronică	ALT, AST, INR, albumină, bilirubină, FibroScan, endoscopie	La 6 luni pentru ecografie și funcție hepatică
Carcinom hepatocelular (HCC)	DZ cu MAFLD, ciroză sau risc crescut	Ecografie la 6 luni, AFP, RMN cu contrast	La 6 luni

Acest tabel oferă o sinteză practică a recomandărilor actuale pentru screeningul hepatopatiilor la pacienții cu diabet zaharat și poate servi ca instrument de orientare rapidă în practica clinică.[4,5,7,10,14,16]

Bibliografie:

1. Upadhyay R. Diabetic hepatopathy. In: Munjal YP, editor. In API Textbook of Medicine 2017. p. 314–8
2. Orsi E, Grancini V, Menini S, Aghemo A, Pugliese G. Hepatogenous diabetes: is it time to separate it from type 2 diabetes? Liver Int 2017;37(7):950–62.
3. Levinthal GN, Tavill AS. Liver disease and diabetes mellitus. Clin Diab 1999;17 (2).
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities:Standards of Care in Diabetes—2025.Diabetes Care 2025;48(Suppl. 1):S59–S85
5. Tilg, H., Moschen, A. R., Roden, M. (2021). NAFLD and diabetes mellitus. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 18*(1), 32–42. https://doi.org/10.1038/s41575-020-00387-4
6. Cusi K. Type 2 diabetes mellitus increases the risk of hepatic fibrosis in individuals with obesity and nonalcoholic fatty liver disease. Obesity (Silver Spring) 2021;29:1950–1960.

7. Younossi ZM, Golabi P, Price JK, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among patients with type 2 diabetes. Clin Gastroenterol Hepatol 2024;22:1999–2010.e8.
8. Sanyal, A. J., et al. (2021). Subpopulations and Intermediate Outcome Measures in NAFLD (NASH CRN): rationale and design. *Contemporary Clinical Trials, 101*, 106251. https://doi.org/10.1016/j.cct.2020.106251
9. Rinella, M. E., et al. (2022). Beyond NAFLD and NASH: redefining metabolic liver disease. *Hepatology, 76*(6), 1756–1771. https://doi.org/10.1002/hep.32633
10. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol. 2024 Sep;81(3):492-542. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031. Epub 2024 Jun 7. PMID: 38851997.
11. Eslam, M., Sanyal, A. J., & George, J.. MAFLD: Updated consensus and diagnostic criteria. *Journal of Hepatology,* (2023) *79*(2), 389–401. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.007
12. Younossi, Z. M., et al. . Global epidemiology of MAFLD and its relationship with diabetes. (2023)*Journal of Hepatology, 79*(5), 1076–1089. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.018
13. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2015; 149:389–397.e310
14. EkstedtM, HagströmH, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of followup. Hepatology 2015;61:1547–1554
15. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, et al. Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2020;158:1611–1625.e1612
16. Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings:co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Endocr Pract 2022;28:528–562
17. Kanwal F, Shubrook JH, Adams LA, et al. Clinical care pathway for the risk stratification and management of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2021;161: 1657–1669.
18. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG clinical guideline: evaluation of abnormal liver chemistries. AmJ Gastroenterol 2017;112:18–35
19. 19.Elhence A, Anand A, Biswas S, et al. Compensated advanced chronic liver disease in nonalcoholic fatty liver disease: two-step strategy is better than Baveno criteria. Dig Dis Sci 2023; 68:1016–1025
20. Mozes FE, Lee JA, Selvaraj EA, et al.; LITMUS Investigators. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. Gut 2022;71:1006–1019
21. Cusi K, Budd J, Johnson E, Shubrook J. Making sense of the nonalcoholic fatty liver disease clinical practice guidelines: what clinicians need to know. Diabetes Spectr.2024;37:29–38
22. Gellert-Kristensen H, Richardson TG, Davey Smith G, Nordestgaard BG, Tybjaerg- Hansen A,Stender S. Combined effect of PNPLA3, TM6SF2, and HSD17B13 variants on risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in the general population. Hepatology 2020;72:845–856
23. Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, Hagström H, Ludvigsson JF. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. Gut 2021;70:1375–1382

24. Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care 2018;41:372–382
25. Duell PB,Welty FK,MillerM, et al.; American Heart Association Council on Arteriosclerosis,Thrombosis and Vascular Biology; Council on Hypertension; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; and Council on Peripheral Vascular Disease. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2022;42:e168–e185
26. Mantovani A, Csermely A, Petracca G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021;6:903–913
27. Ciardullo S, Ballabeni C, Trevisan R, Perseghin G. Liver stiffness, albuminuria and chronic kidney disease in patients with NAFLD: a systematic review and meta-analysis. Biomolecules 2022; 12:105
28. Andersson A, Kelly M, Imajo K, et al. Clinical utility of magnetic resonance imaging biomarkers for identifying nonalcoholic steatohepatitis patients at high risk of progression: a multicenter pooled data and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2022;20:2451–2461
29. Newsome, P. N., et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with NASH with significant activity and fibrosis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 2020.5*(4), 362–373. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30383-8
30. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. Hepatology (Baltimore, Md) 2007;46(1):32–36
31. McPherson S, Hardy T, Dufour J-F, et al. Age as a confounding factor for the accurate noninvasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis.Am J Gastroenterol 2017;112:740–751
32. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology (Baltimore, Md) 2003;38(2):518–526.
33. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology (Baltimore, Md) 2007;45(4):846–854.
34. Silva M, Marques M, Cardoso H, Rodrigues S, Andrade P, Peixoto A, et al. Glycogenic hepatopathy in young adults: a case series. Rev Esp Enferm Dig 2016;108(10):673–6.].
35. Kshirsagar RK, Sharman T. Glycogenic Hepatopathy. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554607/
36. Al-Hussaini AA, Sulaiman NM, Alzahrani MD, Alenizi AS, Khan M. Prevalence of hepatopathy in type 1 diabetic children. BMC Pediatr. 2012 Oct 06;12:160.
37. Sherigar JM, Castro J, Yin YM, Guss D, Mohanty SR. Glycogenic hepatopathy: A narrative review. World J Hepatol. 2018 Feb 27;10(2):172-185.
38. van den Brand M, Elving LD, Drenth JP, van Krieken JH. Glycogenic hepatopathy: a rare cause of elevated serum transaminases in diabetes mellitus. Neth J Med 2009;67(11):394–6.
39. Torbenson M, Chen YY, Brunt E, Cummings OW, Gottfried M, Jakate S, Liu YC, Yeh MM, Ferrell L. Glycogenic hepatopathy: an underrecognized hepatic complication of diabetes mellitus. Am J Surg Pathol. 2006 Apr;30(4):508-13.
40. Imtiaz KE, Healy C, Sharif S, Drake I, Awan F, Riley J, et al. Glycogenic hepatopathy in type 1 diabetes: an underrecognized condition. Diabetes Care 2013;36(1):e6–7.

41. Umpaichitra V. Unusual glycogenic hepatopathy causing abnormal liver enzymes in a morbidly obese adolescent with well-controlled type 2 diabetes: resolved after A1c was normalized by metformin. Clin Obes 2016;6(4):281–4.
42. Parmar N, Atiq M, Austin L, Miller RA, Smyrk T, Ahmed K. Glycogenic hepatopathy: thinking outside the box. Case Rep Gastroenterol 2015;9 (2):221–6.
43. Abu NA, Lim CB, Nor NSM. Glycogenic hepatopathy in children with poorly controlled type 1 diabetes mellitus. Clin Pediatr Endocrinol. 2021;30(2):93-97. doi: 10.1297/cpe.30.93. Epub 2021 Apr 3. PMID: 33867669; PMCID: PMC8022034.
44. Al-Hussaini AA, Sulaiman NM, AlZahrani MD, Alenizi AS, Khan M. Prevalence of hepatopathy in type 1 diabetic children. BMC Pediatr 2012;12:160.].
45. King RJ, Harrison L, Gilbey SG, Santhakumar A, Wyatt J, Jones R, et al. Diabetic hepatosclerosis: another diabetes microvascular complication? Diabetic Med: A J Br Diabetic Assoc 2016;33(2):e5–7.].
46. Araque, Manuela ,*; Condon, Sally ; Montgomery, Elizabeth ; Alessandrino, Francesco ; Kumar, Jessica MD2; Turkeltaub, Joshua ; Jones, Patricia.Diabetic Hepatosclerosis: An Emerging Cause of Portal Hypertension. The American Journal of Gastroenterology 119(10S):p S2716, October 2024.DOI:10.14309/01.ajg.0001046196.38096.0e)
47. Nazzari E, Grillo F, Celiento T, Picciotto A, Ferone D, Murialdo G, et al. Diabetic hepatosclerosis presenting with severe cholestasis. Diabetes Care 2013;36 (12):e206.
48. de Oliveira Andrade LJ, Raymundo Paraná R, Bittencourt AMV, Santana de Melo PRS. Nunes VLC. diabetic hepatopathy. Braz J Med Human Health 2015;3(2):61–6.
49. Elkrief L, Rautou P-E, Sarin S, Valla D, Paradis V, Moreau R. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. Liver Int 2016;36(7):936–48.
50. Petta, S., et al. . Hepatitis C virus and diabetes: a clinical review. *Clinical Liver Disease,* (2021) *18*(5), 157–163. https://doi.org/10.1002/cld.1123
51. White, D. L., Ratziu, V., & El-Serag, H. B.. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology,* (2008)*49*(5), 831–844. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.08.006
52. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infectin. Geneva: World Health Organization; 2018. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
53. Carbone, M., et al. (2022). Cryptogenic cirrhosis redefined: clinical and molecular evidence of MAFLD-related etiology. *Hepatology, 76*(3), 722–734. https://doi.org/10.1002/hep.32512
54. Czaja, A. J. (2014). Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: current status and future directions. *Gut and Liver, 8*(5), 573–589. https://doi.org/10.5009/gnl13333
55. Kim, G. A., et al. (2021). Impact of diabetes on survival in patients with cirrhosis: a national cohort study. *Hepatology, 74*(2), 645–659. https://doi.org/10.1002/hep.31877

Capitolul 27.7. Anemiile

Teodor Salmen, Stoica Roxana, Simona Ștefan

27.7.1. Definiție

Anemia este caracterizată de un deficit de eritrocite, o scădere a cantității de hemoglobină (Hb) sau a procentului de eritrocite concentrate în sânge (hematocrit [Hct]), ceea ce determină hipoxie tisulară.[1] Limitele Hb pentru diagnosticul anemiei conform Organizației Mondiale a Sănătății sunt <12 g/dl pentru femei și <13g/dl pentru bărbați.[2]

Clinic, anemia poate fi asimptomatică sau se poate manifesta clinic prin astenie, fatigabilitate, dispnee, până la stări lipotimice, sincopale și chiar deces.[1] Grupe particulare de pacienți cu anemie, respectiv, la care definiția antemenționată poate să nu fie cea mai pretabilă sunt reprezentate de gravidele și menarhă, locuitorii de la altitudini mari, fumătorii, bărbații >70 ani, rasele non-caucaziene, boli cronice respiratorii, hemoglobinopatii.[3-10]

27.7.2. Indicația de screening

Conform ghidului Asociației Americane a Diabetului se recomandă efectuarea hemogramei la vizita inițială și apoi anual.[3] Dacă anemia este diagnosticată, interpretarea HbA1c este discutabilă, fiind un argument pentru testarea periodică a hemogramei sau evaluarea controlului glicemic se poate realiza și prin alți indicatori, exceptând HbA1c.[3-5]

O meta-analiză cu 26485 indică la nivel global o tendință de creștere a prevalenței anemiei în rândul populației cu diabet zaharat (DZ): 4 din 10 pacienți au acest diagnostic. De aceea, autorii recomandă screeningul la 3 luni.[4]

La pacienții cu nefropatie diabetică, nivelurile hemoglobinei serice ar trebui menținute între 10,5-12,5g/dL, impunându-se necesitatea unui screening periodic (Tabel 27.1.1.)[3-6]:

Tabel 27.7.1 Screeningul anemiei la pacienții cu nefropatie diabetică

evaluarea cauzei anemiei după nivelul Hb:	• <13,5 g/dL, la bărbați ≥18 ani •<12,0g/dL, la femei ≥18 ani
evaluare nivelului Hb	anual
evaluarea minimală a anemiei presupune	nivelul Hb, plachetele, formula leucocitară și indicii eritrocitari – volum corpuscular mediu (MCV), număr absolut de reticulocite, feritină, sideremie, saturația transferinei și capacitatea de legare a fierului

Evaluarea pacienților cu anemie feriprivă cuprinde următoarele recomandări:[11]

• Deficitul de fier la pacienții cu anemie: se recomandă evaluarea feritinei de la o valoare de cutoff de 45 ng/mL;

• La femeile postmenopauză asimptomatice și la bărbați, se recomandă efectuarea endoscopiei superioare și inferioare;

• La femeile aflate în premenopauză, asimptomatice, pe lângă terapia de substituție hormonală, se recomandă și efectuarea endoscopiei superioare și inferioare;

• La pacienții fără altă etiologie identificabilă, după endoscopia superioară și inferioară, testarea neinvazivă pentru Helicobacter pylori, urmată de tratament dacă este pozitivă;

• Nu se recomandă biopsii gastrice de rutină pentru a diagnostica gastrita atrofică;

• La adulții asimptomatici care asociază boală celiacă, se sugerează testarea serologică inițială și, dacă testul e pozitiv, urmează biopsie a intestinului subțire. Boala celiacă este întâlnită în 3-5% din cazurile de anemie feriprivă și trebuie testată de rutină serologic sau prin biopsie a intestinului subțire în momentul gastroscopiei;

• La pacienții asimptomatici cu anemie feriprivă necomplicată și rezultate negative la endoscopia superioară și inferioară, se sugerează o încercare inițială de suplimentare cu preparate cu fier, comparativ cu utilizarea de rutină a endoscopiei videocapsulă.

Screeningul anemiei feriprive presupune includerea următoarelor etape:[12]

1. Confirmarea deficitului de fier- confirmat biologic

Evaluarea feritinei serice (este cel mai util marker al anemiei feriprive), precum și a altor teste de sânge (de exemplu, saturația transferinei), pot ajuta dacă se suspectează o feritină fals normală. Un răspuns bun la terapia cu fier (creșterea hemoglobinei [Hb] ≥10 g/L în decurs de 2 săptămâni) este foarte sugestiv pentru un deficit absolut de fier, chiar dacă rezultatele studiilor privind fierul sunt echivoce.

2. Investigarea inițială a anemiei feriprive confirmate trebuie să includă analiza urinei sau microscopia urinară, screening pentru boala celiacă și, în cazuri adecvate, endoscopie superioară și inferioară.
3. Vârsta, genul, concentrația de Hb și volumul celular mediu sunt predictori independenți ai riscului de cancer gastrointestinal în anemia feriprivă și trebuie luate în considerare ca parte a unei evaluări holistice a riscului. Testarea imunochimică a fecalelor nu este recomandată pentru stratificarea riscului în anemia feriprivă.
4. La femeile postmenopauză și la bărbații cu anemie feriprivă nou diagnosticată, endoscopia superioară și inferioară este recomandată ca investigație de primă linie. Colonografia prin tomografie computerizată (CT) este o alternativă rezonabilă la pacienții la care colonoscopia este contraindicată.
5. Pacienții cu endoscopie superioară și inferioară negative și cu un răspuns inadecvat la terapia de substituție a fierului (TSF), anemie feriprivă recurentă ar trebui să fie supuși unor investigații suplimentare ale intestinului subțire și aparatului renal. Endoscopia cu capsulă este testul preferat pentru examinarea intestinului subțire; la pacienții care nu sunt potriviți pentru acest test, se poate lua în considerare enterografia prin CT/rezonanță magnetică (RM). După o endoscopie cu capsulă negativă, trebuie luate în considerare investigații gastrointestinale suplimentare doar în cazul anemiei feriprive persistente după TSF. TSF pe termen lung poate fi adecvată dacă cauza anemiei feriprive recurente este necunoscută sau ireversibilă.

27.7.3. Etiologie și clasificare

Etiologia anemiilor se referă la cauzele care determină scăderea concentrației de masă eritrocitară circulantă sau de Hb sub nivelurile normale pentru vârsta și genul pacienților.[3-5]

La pacienții cu DZ, anemia poate avea multiple cauze, precum: deficitul de sinteză al eritropoietinei, scăderea producției de Hb, inflamația cronică și stresul oxidativ, precum și medicația folosită – metformin (prin interferența cu metabolismul vitaminei B12, vezi subcapitolul 27.9.).[3-13]

De asemenea, anemia este o complicație și un factor de prognostic negativ al nefropatiei diabetice, accelerând progresia bolii cronice de rinichi, astfel crescând suplimentar și riscul cardiovascular asociat, dar și cel de progresie a leziunilor retiniene.[5-14]

Pacienții cu DZ sunt mai predispuși la a dezvolta anemie prin deficit de fier, prin deficit de vitamină B12 sau ca urmare a statusului inflamator cronic - anemie cronică simplă.[5-14]

Pentru o înțelegere mai amplă a anemiei, clasificarea în funcție de mecanismul fiziopatologic principal este prezentată în Tabelul 27.1.2.[1-5]

Tabelul 27.7.2. Clasificarea anemiilor după mecanismul fiziopatologic (preluat și adaptat după1-[5])

<table>
<tr><td rowspan="11">Absolută</td><td rowspan="8">Scăderea eritropoezei</td><td rowspan="5">Dobândită</td><td colspan="7">Insuficiența celulelor stem pluripotente</td></tr>
<tr><td colspan="2">anemie aplastică
-indusă de radiații
-secundară medicamentelor sau chimicelor
-virusuri
-idiopatic</td><td colspan="2">anemia din leucemie sau sindrom mielo-displazic</td><td colspan="2">anemiile din infiltrare medulară</td><td>anemia secundară chimioterapiei</td></tr>
<tr><td colspan="7">Insuficiența celulelor eritroide progenitoare</td></tr>
<tr><td>aplazie hematică</td><td colspan="2">tulburări endocrine</td><td colspan="4">anemie sideroblastică dobândită</td></tr>
<tr><td colspan="7">Afectarea funcțională a progenitorilor eritroizi</td></tr>
<tr><td colspan="2">anemii megaloblastice
-deficit de vitamină B12
-deficit de folați
-anemie megaloblastică indusă medicamentos sau acută secundară oxidului nitric</td><td>anemie feriprivă</td><td>anemie din deficite nutriționale sau agenți chimici</td><td>anemie din bolile cronice, precum boala renală</td><td>anemie din talasemii</td><td>anticorpi anti-eritropetină</td></tr>
<tr><td>Ereditară</td><td colspan="2">Insuficiența celulelor stem pluripotente Ex. anemia Fanconi</td><td>Insuficiența progenitorilor eritroizi</td><td>Anemie sideroblastică ereditară</td><td colspan="3">Talasemii</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Creșterea distrucției sau pierderii eritrocitare</td><td>Dobândită</td><td colspan="2">Mecanic – macroangiopatic (valve cardiace artificiale), microangiopatic, paraziți sau micro-organisme</td><td>mediată autoimun</td><td>Sângerări acute</td><td colspan="2">hipersplenism</td><td>injurie chimică/fizică</td></tr>
<tr><td>Ereditară</td><td colspan="2">hemoglobinopatii</td><td>boli membranare eritrocitare</td><td colspan="3">defecte enzimatice eritrocitare</td><td>porfirii</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Relative (creștere volum plasmatic)</td><td>Macroglobulinemie</td><td></td><td colspan="2"></td><td></td><td colspan="2"></td><td></td></tr>
<tr><td>Sarcină</td><td></td><td colspan="2"></td><td></td><td colspan="2"></td><td></td></tr>
</table>

În continuare vor fi detaliate cele mai frecvente tipuri de anemie pentru care se poate face screeningul pacienților cu DZ.

1. Anemia din boala renală cronică[5-17]

Etiologie și patogeneză: este cauzată de scăderea producției eritropoetinei ce apare prin insuficiența funcției excretorii renale; prevalența crește pe măsură ce rata de filtrare glomerulară scade.

Biologic: scădere a Hb și Hct, asociate cu leucocite și plachete normale, dar și cu indici eritrocitari MCV, Hb corpusculară medie (MCH) și concentrație medie de Hb eritrocitară (MCHC) normale. Feritina este ușor crescută sau normală (mai ales, prin inflamație cronică), sideremia este scăzută, iar capacitatea totală de legare a fierului este redusă din cauza inflamației și prin scăderea sintezei hepatice.

Clinic: semnele specifice precum creșterea frecvenței cardiace (FC), astenie, fatigabilitate, dispnee de efort. În formele severe pot apărea hipotensiune ortostatică, paloare, tahipnee, dispnee, tahicardie, murmur cardiac tranzitor, angină pectorală, insuficiență cardiacă (IC), claudicație intermitentă, crampe musculare, cefalee, tinitus sau sincope.

Tratamentul constă în administrarea de preparate de eritropetină pentru a atinge țintele: Hct de 33-36% și Hb de 11-12 g/dL. Se va monitoriza hemograma cu Hb și Hct bilunar.

Prognostic: 95% dintre pacienți răspund la terapia cu eritropoetină.

2. Anemia feriprivă

Etiologie și patogeneză: este cauzată de deficitul de fier (aport insuficient, absorbție scăzută, necesar temporar crescut fiziologic - sarcină, pierderi excesive - hemoragii acute sau cronice,

insuficiență renală cronică, hemodializă sau pierderi idiopatice). Cel mai frecvent, la bărbați este prin hemoragii gastro-intestinale, iar la femei prin menoragii.[5-14,18]

Fierul este unul dintre ionii cel mai atent conservat, cu necesar dietetic zilnic de 12 mg/zi (bărbați adulți) și 15 mg/zi (femei adulte 14-30 ani) și 10 mg/zi (femei adulte peste 60 ani). Aportul dintr-o dietă normală este de 10-15 mg/zi.[15,17]

Biologic: anemia se asociază cu hematii mici și pale, denumite hipocrome și microcitare, cu MCV, MCH și MCHC scăzute. Leucocitele sunt normale, dar se poate asocia trombocitoză. Feritina serică este scăzută sub 10 ng/mL, sideremia este scăzută, cu creșterea capacității totale de legare a fierului și scăderea depozitelor de fier tisular.[5-18]

Clinic: tabloul clinic poate fi absent sau caracterizat de patologia subiacentă, ori semnele specifice precum creșterea FC, astenie, fatigabilitate, dispnee de efort. În formele severe, pot apărea hipotensiune ortostatică, paloare, tahipnee, dispnee, tahicardie, murmur cardiac tranzitor, angină pectorală, IC, claudicație intermitentă, crampe musculare, cefalee, tinitus sau sincope. Mai pot fi prezente sindromul pica, coilonichia, sclerele albastre, sindromul picioarelor neliniștite. În cazurile severe, pot fi prezente simptome gastrointestinale precum glosita, disfagie, eroziuni, gastrită atrofică, paloare, splenomegalie.[15,17,18]

Tratamentul constă în suplimentarea cu preparate orale de 150-200 mg fier elemental până la 4-6 luni. Asociat, este necesară identificarea cauzei primare și rezolvarea acesteia.

Spre exemplu, în cazul funcției renale cu o rată de filtrare glomerulară sub 15 mL/min/1,73 m^2, terapia trebuie asociată cu administrarea de eritropetină pentru a ajunge la Hct de 33-36% și Hb de 11-12 g/dL. Se va monitoriza hemograma cu Hb, Hct, sideremie, feritină bilunar.[5,14-18]

Prognosticul este favorabil mai ales când cauza primară este identificată corect și este benignă; în cazul bolilor incurabile, substituția cu fier ameliorează calitatea vieții pacienților.[5-18]

3. Anemia din deficitul de folați sau vitamina B12 (cobalamină)

Etiologie și patogeneză: sunt urmarea afectării sintezei ADN în celulele blastice din măduva osoasă hematogenă; în anemia clasică, pernicioasă, apare un deficit de factor intrinsec, care duce la imposibilitate absorbției vitaminei B12 și displazie megaloblastică secundară.[5-15,18-20]

Biologic: pe frotiul de sânge periferic apar megaloblași, hematii macrocitare, granulocite hipersegmentate, scăderea numărului leucocitelor și plachetelor, cu MCV crescut, MCH și MCHC normale; aclorhidiria sucului gastric; testul Schilling arată niveluri scăzute de vitamina B12 radioactivă excretată. Feritina este ușor crescută sau normală, nefiind un deficit de fier, sideremia este crescută, deoarece fierul seric nu este utilizat eficient în eritropoeză, iar capacitatea totală de legare a fierului este, de regulă, normală.[5-15,18-20]

Clinic: în deficitul de vitamină B12- ideație paranoidă, demență, disfuncție cognitivă, halucinații. Neurologic, se asociază parestezii simetrice în șosetă sau în mănuși, cu alterarea sensibilității vibratorii și proprioceptive. Se poate ajunge la ataxie spastică prin degenerescența rădăcinilor laterale și dorsale medulare spinale. Cerebral, apare iritabilitate, somnolență, afectarea memoriei și pervertirea mirosului, gustului și vederii.[15,17-20]

În deficitul de folați - depresie, iritabilitate, insomnie, pierderea memoriei sau modificări de personalitate.[5,15-20]

În ambele deficite apar edem pedal, nicturie, tahipnee, dispnee, tahicardie și congestie cardiacă, glosită, scădere ponderală, malabsorbție și diaree cronică cu steatoree.[5,15-20]

Tratament: pentru prevenția defectelor de tub neural sau anomaliilor cardiace, de tract urinar sau de membre la nou-născuți, se recomandă suplimentarea cu 1 mg acid folic/zi la pacientele cu DZ care doresc să procreeze. Tratamentul include administrarea parenterală a 1 mg vitamină B12/zi și cu 1-5 mg folat oral/zi, în cazul pacienților critici, și numai până la identificarea cauzei. În tratament de

menținere, doza orală de vitamina B12 este de 350 până la 1000 ug zilnic (nerecomandată dacă absorbția este modificată) sau 1000 ug intramuscular sau subcutanat lunar. Vitamina B9 poate fi administrată în doze de 400 - 800 ug pe zi per os.[5-19]

Prognosticul este favorabil atunci când cauza primară este identificată corect și suplimentarea se face corespunzător, urmată de monitorizarea periodică a pacienților.[17-20]

Mai există și alte cauze asociate cu anemia din DZ, precum cele genetice, imunofibroza tubulo-interstițială, neuropatia autonomă cu impact asupra cordului, albuminurie, precum și obezitatea, ca element comun ce asociază status inflamator cronic și predispune la dezvoltarea mielomului multiplu (ca și cauză de anemie normocromă, normocitară) și a DZ.[17-22] De asemenea, în investigarea cauzei pacienților cu DZ, în special de tip 1, trebuie să intre în discuție și explorarea bolilor autoimune, ce pot produce tipurile de anemii întâlnite și la pacientul cu această patologie metabolică sau chiar anemie de tip hemolitic.[5-24]

Pentru o mai bună aprofundare a situațiile în care este indicat screeningul anemiilor, parcurgeți recomandările universale de mai jos, corespunzătoare Tabel 27.7.3. - 27.7.6.:

Tabel 27.7.3 Screeningul anemiei la nou născuți, copii și adolescenți

Nou născuți, copii și adolescenți	Screening universal: Recomandat în jurul vârstei de 12 luni, cu accent pe nivelurile de hemoglobină și evaluarea factorilor de risc. Screening selectiv: Se ia în considerare pentru sugarii și copiii cu risc crescut de anemie feriprivă. Factori de risc: Includ nașterea prematură, greutatea mică la naștere, alăptarea fără formulă fortificată cu fier, accesul limitat la alimente sau nevoi specifice de asistență medicală. Urmărire: Dacă se detectează anemia, pot fi necesare teste suplimentare (de exemplu, feritină serică, proteină C reactivă) pentru a evalua deficitul de fier.[25]

Tabel 27.7.4 Screeningul anemiei la femeile gravide

Femei gravide	Screening universal: Recomandat în timpul sarcinii pentru evaluarea și gestionarea anemiei. Factori de risc: Se iau în considerare în cazul parității crescute, donării frecvente de sânge, sângerărilor menstruale abundente și antecedentelor de anemia feriprivă.[8,10,26,27]

Tabel 27.7.5 Screeningul anemiei la bărbați și femeile aflate la menopauză

Bărbați și femei aflate la menopauză	Nu se recomandă în mod obișnuit screeningul, ci doar în cazul prezenței factorilor de risc. Evaluare gastrointestinală: Dacă o persoană este diagnosticată cu anemie feriprivă, se recomandă o evaluare gastrointestinală amănunțită pentru a identifica cauza.[8,10,27]

Tabel 27.7.6 Screeningul anemiei în populația generală

Populația generală	La persoane simptomatice: Persoanele care prezintă simptome de anemie, cum ar fi oboseala, slăbiciunea sau dificultăți de respirație, trebuie evaluate pentru anemie.

	La persoane cu factori de risc: Se ia în considerare screeningul pentru persoanele cu factori de risc precum pierderea cronică de sânge, alimentația necorespunzătoare sau anumite condiții medicale.[8,10,27]

Bibliografie:

1. Boron WF, Boulpaep EL. Medical physiology, 2e updated edition e-book: with student consult online access. Elsevier health sciences; 2012 Jan 13.
2. https://www.who.int/health-topics/anaemia#tab=tab_1 [Internet] [cited 2025 July 25]
3. American Diabetes Association Guidelines. https://diabetesjournals.org/care/article/47/Supplement_1/S52/153956/4-Comprehensive-Medical-Evaluation-and-Assessment [Internet] [cited 2025 July 25]
4. Faghir-Ganji M, Abdolmohammadi N, Nikbina M, et al. Prevalence of Anemia in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Environ Sci*. 2024;37(1):96-107. doi:10.3967/bes2024.008
5. Copstead-Kirkhorn LE, Banasik JL. Study Guide for Pathophysiology-E-Book. Elsevier Health Sciences; 2013 Nov 22.
6. White CT, Barrett BJ, Madore F, Moist LM, Klarenbach SW, Foley RN, Culleton BF, Tonelli M, Manns BJ. Clinical practice guidelines for evaluation of anemia. Kidney International. 2008 Aug 1;74:S4-6.
7. Means RJ, Brodsky RA. Diagnostic approach to anemia in adults. UpToDate. 2021 Accessed at https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-anemia-in-adults in 27.07.2025.
8. Short MW, Domagalski JE. Iron deficiency anemia: evaluation and management. American family physician. 2013 Jan 15;87(2):98-104.
9. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1). 2011. World Health Organization.
10. Freeman A, Zubair M. Anemia screening. StatPearls. 2025 Feb 17.
11. Ko CW, Siddique SM, Patel A, Harris A, Sultan S, Altayar O, Falck-Ytter Y. AGA clinical practice guidelines on the gastrointestinal evaluation of iron deficiency anemia. Gastroenterology. 2020 Sep 1;159(3):1085-94.
12. Snook J, Bhala N, Beales IL, Cannings D, Kightley C, Logan RP, Pritchard DM, Sidhu R, Surgenor S, Thomas W, Verma AM. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. Gut. 2021 Nov 1;70(11):2030-51.
13. Singh DK, Winocour P, Farrington K. Erythropoietic stress and anemia in diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2009 Apr;5(4):204-10.
14. Bhavana U, Vaishnavi P, Merin Livingston, Priyanka T and Reynaa Mary N Bhavana U. Anaemia and Erythropoietic Stress in Diabetes Mellitus. Diabetes and Obesity International Journal. 2024, 9(1): 000289.
15. Antoniadou C, Gavriilidis E, Ritis K, Tsilingiris D. Anemia in diabetes mellitus: Pathogenetic aspects and the value of early erythropoietin therapy. Metabol Open. 2025 Jan 4;25:100344.
16. Benz Jr, E.J., Berliner, N. and Schiffman, F.J. eds. Anemia. Cambridge University Press. 2018
17. Barbieri, J., Fontela, P.C., Winkelmann, E.R., Zimmermann, C.E.P., Sandri, Y.P., Mallet, E.K.V. and Frizzo, M.N., 2015. Anemia in patients with type 2 diabetes mellitus. Anemia, 2015(1), p.354737.
18. Loutradis, C., Skodra, A., Georgianos, P., Tolika, P., Alexandrou, D., Avdelidou, A. and Sarafidis, P.A., 2016. Diabetes mellitus increases the prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease: A nested case-control study. World journal of nephrology, 5(4), p.358.

19. Aljohani, A.H., Alrubyyi, M.A., Alharbi, A.B., Alomair, A.M., Alomair, A.A., Aldossari, N.A., Alghamdi, S.K., Alawaji, S.A., Alamri, S.A.S., Tallab, O.T.M. and Alsaiari, A.Y., 2018. The relation between diabetes type II and anemia. The Egyptian Journal of Hospital Medicine, 70(4), pp.526-531.
20. Soliman, A.T., De Sanctis, V., Yassin, M. and Soliman, N., 2017. Iron deficiency anemia and glucose metabolism. Acta Bio Medica: Atenei Parmensis, 88(1), p.112.
21. Mokgalaboni, K., Mabusela, M.S. and Moraba, M.M., 2020. Haematological indices and anaemia in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. SN Comprehensive Clinical Medicine, 2(7), pp.899-908.
22. Puneeth, B.S., Mural, R. and Brid, N.S., 2017. Study of hematological profile of anemia in type 2 diabetes mellitus patients. Sch J Appl Med Sci, 5, pp.1070-1073.
23. AlDallal SM, Jena N. Prevalence of Anemia in Type 2 Diabetic Patients. J Hematol. 2018 May;7(2):57-61. doi: 10.14740/jh411w. Epub 2018 May 10. PMID: 32300413; PMCID: PMC7155869.
24. Gaita L, Timar B, Lazar S, Popescu S, Albai O, Braha A, Timar R. The Prevalence and Characteristics of Anemia in Romanian Patients with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2024; 13(23):7306. https://doi.org/10.3390/jcm13237306
25. Jullien S. Screening of iron deficiency anaemia in early childhood. BMC Pediatr. 2021 Sep 8;21(Suppl 1):337. doi: 10.1186/s12887-021-02725-w. PMID: 34496786; PMCID: PMC8424788.
26. O'Toole F, Sheane R, Reynaud N, McAuliffe FM, Walsh JM. Screening and treatment of iron deficiency anemia in pregnancy: A review and appraisal of current international guidelines. Int J Gynaecol Obstet. 2024 Jul;166(1):214-227. doi: 10.1002/ijgo.15270. Epub 2023 Dec 9. PMID: 38069617.
27. Institute of Medicine (US) Committee on the Prevention, Detection, and Management of Iron Deficiency Anemia Among U.S. Children and Women of Childbearing Age; Earl R, Woteki CE, editors. Iron Deficiency Anemia: Recommended Guidelines for the Prevention, Detection, and Management Among U.S. Children and Women of Childbearing Age. Washington (DC): National Academies Press (US); 1993. Recommended Guidelines For Preventing And Treating Iron Deficiency Anemia In Nonpregnant Women Of Childbearing Age. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK236487/

Capitolul 27.8. Apneea în somn

Roxana Stoica, Simona Ștefan, Ioana Bujdei Tebeică

27.8.1.Definiție și clasificare

Apneea în somn reprezintă o afecțiune respiratorie caracterizată prin episoade repetate de colaps ale căilor aeriene superioare în timpul somnului, fiind fie de tip obstructiv, fie prin alterarea controlului respirației.[1]

Apneea în somn face parte din clasificarea internațională a tulburărilor respiratorii de somn, versiunea 3 (ICSD-3):[1]

- apnee în somn de tip obstructiv (ASO);
- apnee în somn de tip central(ASC);
- hipoxia asociată somnului;
- hipoventilația asociată somnului;
- simptome izolate sau variații ale normalului.

Prevalența sindromului de apnee obstructivă în somn (SASO) la populația cu diabet zaharat tip 2 (DZ2) poate ajunge până la 23%,[2,3] dar studii precum Look AHEAD raportează o prevalență de până la 80 %.[4]

27.8.2. Indicația de screening

Nu există suficiente dovezi pentru screeningul SASO în populația cu DZ2 asimptomatică. Se recomandă evaluare SASO la pacienții cu DZ2 care au următoarele simptome:

- somnolență diurnă excesivă;
- sforăit;
- episoade de apnee descrise de un aparținător.[5]

Apneea în forma obstructivă este, de obicei, precedată de sforăit, are o durată de minim 10 secunde sau 2 cicluri respiratorii, este urmată de respirație paradoxală și poate fi însoțită de:

- desaturare (scăderea saturației oxigenului măsurată prin pulsoximetrie - SpO2 - cu minim 3%);
- microtrezire corticală (dorită stimulării simpatice indusă de hipoxemie);
- trezire totală datorită "gasping-ului" din timpul somnului sau senzației de sufocare indusă de apnee.[1]

27.8.3. Diagnostic

1. Chestionarele sau instrumentele structurate utilizate pentru cuantificarea manifestărilor subiective:[1]

- Chestionarul STOP-BANG: constă în opt întrebări cu răspuns „da/nu" legate de caracteristicile clinice ale apneei în somn. Scorul total variază de la 0 la 8. Pacienții pot fi clasificați în funcție de riscul de apnee în somn pe baza scorurilor respective, peste 5 întrebări cu răspuns „da" indică un risc crescut. Sensibilitatea scorului STOP-Bang ≥ 3 pentru detectarea SASO moderat până la sever este de 93%, respectiv 100%;
- Chestionarul Berlin: este format din 10 itemi la care se adaugă și completarea BMI. Celor suspecți de apnee în somn li se solicită o evaluare a frecvenței simptomelor, nu doar răspunsuri tip „da/nu" așa cum este chestionarul STOP-BANG;
- Scale de somnolență și fatigabilitate: Scala de somnolență Epworth (Epworth Sleepiness scale - ESS) este cea mai utilizată în practică și conține 8 situații în care pacientul trebuie să-și

evalueze somnolența, acordând un punctaj de la 0 la 3. Scorul maxim este de 24 puncte, iar un punctaj peste 10 indică o somnolență patologică;

- Jurnalul somnului: de obicei pe o durată de 2 săptămâni, în care pacientul notează imediat după fiecare trezire date referitoare la ora culcării, ora aproximativă a adormirii, ora trezirii, ora ridicării din pat, treziri nocturne, alte observații (mâncat, mers la toaletă, medicație, factori perturbatori etc.) și calitatea globală a fiecărui episod de somn.

2. Examenul obiectiv

Morfotipul sugestiv pentru SASO cuprinde: sexul masculin, obezitatea, circumferința gâtului peste 42 cm în cazul bărbaților și peste 37 cm în cazul femeilor (populația caucaziană), faringele îngust, macroglosia, obstrucția nazală și retrognatismul. Acest morfotip se bazează pe elementele etiopatogenice ale obstrucției căilor aeriene superioare în somn.[1]

Măsurarea perimetrului gâtului se realizează la nivelul membranei cricotiroidiene și este un indicator recunoscut al riscului pentru apnee obstructivă, independent de gradul de obezitate.[1]

3. Dispozitive specifice

Diagnosticul apneei în somn implică utilizarea mai multor tipuri de dispozitive pentru efectuarea studiilor de somn. În funcție de complexitate, numărul parametrilor înregistrați și de existența sau nu a supravegherii medicale, dispozitivele sunt clasificate în Tabelul 27.8.1.[1]

Tabel 27.8.1. Clasificarea investigațiilor apneei în somn

Tipul I	polisomnografia (PSG) sub supraveghere medicală în laborator de somn sau spital
Tipul II	PSG efectuată ambulator, fără supraveghere medicală
Tipul III	poligrafia cardiorespiratorie (PG) efectuată ambulator, fără supraveghere medicală
Tipul IV	dispozitive care au 1 sau 2 canale (senzori) cum ar fi pulsoximetrele cu înregistrare continuă, fluxmetrele nazale, actigrafia

Tipurile II, III și IV sunt dispozitive portabile și pot fi utilizate în efectuarea studiilor de somn în sistem ambulator, la domiciliu.[1]

În urma examinării PSG pot fi evaluați următorii indicatori:[1]

- Indicele de apnee-hipopnee (IAH) reprezintă numărul mediu al apneelor și hipopneelor înregistrate pe oră de somn; se calculează efectuând raportul dintre numărul total de apnee/hipopnee și numărul de ore de somn. IAH este un criteriu de severitate al bolii cu ajutorul căruia se pot stadializa SASO;
- Indicele de tulburări respiratorii - RDI (respiratory disturbance index) totalizează apneele, hipopneele și RERA (respirație periodică cu rezistență crescută) pe ora de somn: trebuie să fie mai mare de 5 pentru a putea diagnostica SASO, cu condiția asocierii somnolenței diurne excesive (SDE).

Bibliografie:

1. Ministerul Sănătății. Ghid privind managementul pacientului adult cu tulburări respiratorii în timpul somnului, 2024. Coord Munteanu Ioana. https://ms.ro/media/documents/Ghid_privind_managementul_pacientului_cu_tulburari_respiratorii_in_timpul_somnului.pdf

2. West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax*. 2006;61(11):945-950. doi:10.1136/thx.2005.057745

3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 3. Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48(1 Suppl 1):S50-S58. doi:10.2337/dc25-S003

4. Foster GD, Sanders MH, Millman R, et al. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1017-1019. doi:10.2337/dc08-1776
5. Chang JL, Goldberg AN, Alt JA, et al. International Consensus Statement on Obstructive Sleep Apnea. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2023;13(7):1061-1482. doi:10.1002/alr.23079
6. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2017;317(4):407-414. doi:10.1001/jama.2016.20325
7. Akashiba T, Inoue Y, Uchimura N, et al. Sleep Apnea Syndrome (SAS) Clinical Practice Guidelines 2020. *Respir Investig*. 2022;60(1):3-32. doi:10.1016/j.resinv.2021.08.010

Capitolul 27.9. Deficitul de vitamine

Roxana Stoica, Ioana Bujdei Tebeică, Teodor Salmen

27.9.1. Vitamine hidrosolubile

27.9.1.1. Vitamina B12

Vitamina B12 este sintetizată numai de anumite microorganisme-bacterii, oamenii depinzând de sursele animale din alimentație. O dietă zilnică obișnuită conține 5-30 ug, din care se absorb 2-3 ug de vitamină B12. Adultul stochează în medie aproximativ 2-3 mg, în principal la nivelul ficatului, iar pierderile zilnice sunt mici (1-2 ug), de aceea poate dura mai mult de 2 ani până la apariția deficitului de vitamină B12 în cazul absorbției deficitare.[1]

Tabel 27.9.1. Vitamina B12

Sursele principale	Carnea, peștele, ouăle și laptele
Necesarul mediu zilnic recomandat[2]	**0-6 luni** **0.4 ug** **7-12 luni** 0.5 ug **1–3 ani** 0.9 ug **4–8 ani** 1.2 ug **9–13 ani** 1.8 ug **14–18 ani** 2.4 ug **Adulți** 2.4 ug **Gravide** 2.6 ug **Alăptare** 2.8 ug
Cauze deficit	Cea mai frecventă cauză la adulți este anemia pernicioasă, dar poate apărea malabsorbția vitaminei B12 secundară pancreatitei, bolii celiace sau tratamentului cu metformin.[1]

Vitamina B12 este eliberată din complexele proteice din alimente de către enzimele gastrice și este transportată de proteina de legătură a vitaminei B12 (liantul „R"). Apoi, vitamina B12 este eliberată de liantul „R" sub acțiunea enzimelor pancreatice și legată de factorul intrinsec. Factorul intrinsec este secretat de celulele parietale gastrice împreună cu ionii de H+. El leagă vitamina B12 și o transportă la un receptor specific de pe suprafața mucoasei ileonului, numit cubilina. Vitamina B12 intră în celulele ileale, iar factorul intrinsec rămâne în lumen și este excretat. În cele din urmă, vitamina B12 este transportată de la enterocite la măduva osoasă și alte țesuturi prin intermediul glicoproteinei transcobalamina II.[1]

Variația valorilor limită ale laboratoarelor duce invariabil la subestimarea sau supraestimarea incidenței deficitului de vitamina B12. Un status scăzut de vitamina B12 (deficit franc de vitamina B12) este, în general, definit ca niveluri serice totale de vitamina B12 < 148 pmol/L, nivelurile între 148 și 221 pmol/L fiind considerate „la limită".[3]

Mecanismul care stă la baza deficitului de vitamina B12 indus de metformin nu este pe deplin înțeles, deși poate implica unul sau mai multe dintre următoarele:[3]

1. Interferența cu legarea dependentă de calciu a complexului factor intrinsec-vitamina B12 la receptorul de cubilină de pe enterocite la nivelul ileonului;
2. Interacțiunea cu receptorul endocitar de cubilină;
3. Alterarea motilității intestinului subțire, ceea ce duce la creșterea excesivă a bacteriilor din intestinul subțire și inhibarea ulterioară a absorbției complexului factor intrinsec-vitamina B12 în ileonul distal;
4. Alterarea metabolismului și reabsorbției acizilor biliari;

5. Acumularea crescută de vitamina B12 în ficat;
6. Secreția redusă de factor intrinsec de către celulele parietale gastrice.

Efectul metforminului asupra vitaminei B12 crește în timp, observându-se un risc mai mare de deficit de vitamina B12 (<200 pg/mL [<150 pmol/L]) la 4-5 ani de tratament. O persoană care a luat metformin mai mult de 4 ani sau prezintă risc de deficit de vitamina B12 din alte motive (alimentație vegană, intervenții chirurgicale gastrice/intestinului subțire asociate) trebuie monitorizată anual pentru deficit de vitamina B12 conform ghidului ADA.[4,5]

27.9.1.2. Vitamina B9

Folații sunt prezenți în alimente sub formă de poliglutamați în formele reduse de dihidrofolat sau tetrahidrofolat (THF). În tractul gastrointestinal, poliglutamații sunt degradați în monoglutamați și în timpul absorbției sunt transformați în monoglutamat metil-THF, care este compusul principal din ser. Metilarea homocisteinei la metionină necesită ca și coenzime metilcobalamină și metil-THF. Această reacție reprezintă prima etapă în transformarea metil-THF care pătrunde din plasmă în folat poliglutamat, forma intracelulară. Poliglutamații intracelulari acționează ca și coenzime ale reacțiilor implicate în metabolismul aminoacizilor și sinteza ADN-ului.[1]

Tabel 27.9.2. Vitamina B9

<table>
<tr><td>Sursele principale</td><td>Legume verzi (spanacul și broccoli) și organe animale (ficatul și rinichii); prin gătirea alimentelor se pierde 60-90% din acidul folic</td></tr>
<tr><td>Necesarul mediu zilnic recomandat[2]
DFE= Dietary Folate Equivalent (Echivalentul folatului din dietă)
1 ug DFE = 1 ug folat din alimente
1 ug DFE = 0,6 ug acid folic din alimente fortifiate sau suplimente
1 ug DFE = 0,5 ug acid folic din suplimente administrate a jeun</td><td>Minimul zilnic necesar este de aproximativ 100 µg, iar rezervele de folaţi ale organismului sunt de aproximativ 10 mg.
<table>
<tr><th></th><th>Bărbați</th><th>Femei</th></tr>
<tr><td>0-6 luni</td><td>65 ug DFE</td><td>65 ug DFE</td></tr>
<tr><td>7-12 luni</td><td>80 ug DFE</td><td>80 ug DFE</td></tr>
<tr><td>1–3 ani</td><td>150 ug DFE</td><td>150 ug DFE</td></tr>
<tr><td>4–8 ani</td><td>200 ug DFE</td><td>200 ug DFE</td></tr>
<tr><td>9–13 ani</td><td>300 ug DFE</td><td>300 ug DFE</td></tr>
<tr><td>14–18 ani</td><td>400 ug DFE</td><td>400 ug DFE</td></tr>
<tr><td>Adulți</td><td>400 ug DFE</td><td>400 ug DFE</td></tr>
<tr><td>Gravide</td><td></td><td>600 ug DFE</td></tr>
<tr><td>Alăptare</td><td></td><td>500 ug DFE</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>Cauze deficit</td><td>Cauza principală a deficitului de acid folic este aportul scăzut care poate fi factorul exclusiv, sau asociat cu utilizarea excesivă a folaților în organism sau malabsorbția acestora.[1]</td></tr>
</table>

Folatul seric reflectă statusul și aportul recent de folați. Se măsoară în ser prin metode imunologice, un nivel sub 3 µg/L (7 nmol/L) indică deficiența de folați. La populația cu DZ2, un nivel seric scăzut de folat s-a asociat cu un risc crescut de mortalitate cardiovasculară la analiza unei cohorte National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) ce a inclus 8067 persoane.[6] Dacă se suspicionează deficitul acidului folic (spre exemplu, aport redus de alimente care conțin acid folic, anemie macrocitară), se recomandă dozarea acestuia în ser.

27.9.1.3. Vitamina B1

Tiamina (vitamina B1) este necesară pentru buna funcționare a celulelor. Există sub formă liberă sub formă de tiamină, mono-, di- sau trifosfat. Tiamina este o coenzimă necesară pentru metabolismul carbohidraților, lipidelor și proteinelor, participă la respirația celulară și la oxidarea acizilor grași. La persoanele malnutrite, administrarea de glucoză duce la deficit acut de tiamină. De asemenea, tiamina participă la producerea de energie în mitocondrii și la sinteza proteinelor. Tiamina

este necesară și pentru a asigura buna funcționare a sistemului nervos central și periferic, unde este implicată în sinteza neurotransmițătorilor.[7]

Deficitul său, împreună cu cel al vitaminei B6, duce la disfuncție mitocondrială, acumulare de lactat și piruvat și, secundar, la degenerare talamică focală, manifestată ca encefalopatie Wernicke sau sindrom Wernicke-Korsakoff. De asemenea, poate determina complicații neurologice și cardiovasculare severe, inclusiv insuficiență cardiacă, neuropatie, mergând până la ataxie și paralizie, confuzie sau delir. Cel mai frecvent factor de risc pentru deficitul de tiamină este abuzul de alcool.[7]

Concentrațiile plasmatice ale tiaminei la persoanele cu DZ1 și DZ2 reprezintă 24% și, respectiv, 25% din cea a persoanelor sănătoase, din cauza: (1) clearance-ului renal crescut al tiaminei, (2) consumului ridicat de tiamină ca și cofactor, sau (3) aportului scăzut care nu acoperă necesarul.[8]

Tabel 27.9.3. Vitamina B1

<table>
<tr><td>Sursele principale</td><td>Drojdia de bere, legume, oleaginoase (semințe și nuci), cereale germinate, carne de porc (în special organe); vitamina B1 este distrusă prin fierbere deoarece este instabilă la temperaturi înalte</td></tr>
<tr><td>Necesarul mediu zilnic recomandat[2]</td><td>Rezerva organismului la adultul sănătos este de 30 mg de tiamină, fiind necesar un aport de 0,5mg/1000kcal/zi pentru a asigura această rezervă.[9]
<table>
<tr><th></th><th>Bărbați</th><th>Femei</th></tr>
<tr><td>0-6 luni</td><td>0.2 mg</td><td>0.2 mg</td></tr>
<tr><td>7-12 luni</td><td>0.3 mg</td><td>0.3 mg</td></tr>
<tr><td>1–3 ani</td><td>0.5 mg</td><td>0.5 mg</td></tr>
<tr><td>4–8 ani</td><td>0.6 mg</td><td>0.6 mg</td></tr>
<tr><td>9–13 ani</td><td>0.9 mg</td><td>0.9 mg</td></tr>
<tr><td>14–18 ani</td><td>1.2 mg</td><td>1.0 mg</td></tr>
<tr><td>Adulți</td><td>1.2 mg</td><td>1.1 mg</td></tr>
<tr><td>Gravide</td><td></td><td>1.4 mg</td></tr>
<tr><td>Alăptare</td><td></td><td>1.4 mg</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>Cauze deficit</td><td>În țările industrializate, cea mai frecventă cauză de deficit de tiamină este consumul cronic de alcool, urmat de malnutriție, diuretice, dializă.</td></tr>
</table>

Ea poate fi determinată în ser prin cromatografie de lichide sub înaltă presiune (HPLC), având un interval de referință între 28 – 85 µg/l (>18 ani), însă acest lucru nu se face de rutină pentru pacienții cu diabet zaharat.[9]

27.9.2. Vitamine liposolubile

27.9.2.1. Vitamina D

Vitamina D este reprezentată de colecalciferol (vitamina D3) și ergocalciferol (vitamina D2), care sunt secosteroizi cu structură similară, derivați din iradierea UV a sterolilor de provitamină D. La vertebrate, vitamina D3 este produsă in vivo prin acțiunea luminii solare asupra 7-dehidrocolesterolului din piele. Vitamina D2 este produsă în plante, ciuperci și drojdii prin iradierea solară a ergosterolului.[10]

Moleculele de vitamina D2 și D3 sunt inactive din punct de vedere biologic, iar conversia lor în forme active, hormonale implică hidroxilări succesive la aceiași atomi de carbon. Vitamina D (D2 sau D3) de origine endogenă sau alimentară ajunge la ficat, unde este hidroxilată la carbonul 25 pentru a produce 25-hidroxivitamina D (25-OHD). Acest compus ajunge la rinichi, unde este hidroxilat la poziția α a carbonului 1 pentru a genera 1α,25-dihidroxivitamina D (1,25-OHD).[10]

Tabel 27.9.4. Vitamina D

<table>
<tr><td>Sursele principale</td><td>Uleiurile de ficat de pește (în special uleiul de ficat de halibut), peștele gras (heringul, sardinele și tonul); cantități mai mici din această vitamină se găsesc în ficat, ouă și produsele lactate[10]</td></tr>
<tr><td>Necesarul mediu zilnic recomandat [2]</td><td><table>
<tr><th></th><th>Bărbați</th><th>Femei</th></tr>
<tr><td>0-6 luni</td><td>10 ug (400UI)</td><td>10 ug (400UI)</td></tr>
<tr><td>7-12 luni</td><td>10 ug (400UI)</td><td>10 ug (400UI)</td></tr>
<tr><td>1–3 ani</td><td>15 ug (600UI)</td><td>15 ug (600UI)</td></tr>
<tr><td>4–8 ani</td><td>15 ug (600UI)</td><td>15 ug (600UI)</td></tr>
<tr><td>9–13 ani</td><td>15 ug (600UI)</td><td>15 ug (600UI)</td></tr>
<tr><td>14–18 ani</td><td>15 ug (600UI)</td><td>15 ug (600UI)</td></tr>
<tr><td>19-50 ani</td><td>15 ug (600UI)</td><td>15 ug (600UI)</td></tr>
<tr><td>Gravide</td><td>15 ug (600UI)</td><td>15 ug (600UI)</td></tr>
<tr><td>Alăptare</td><td>15 ug (600UI)</td><td>15 ug (600UI)</td></tr>
<tr><td>51-70 ani</td><td>15 ug (600UI)</td><td>15 ug (600UI)</td></tr>
<tr><td>+71 ani</td><td>20 ug (800UI)</td><td>20 ug (800UI)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>Cauze deficit</td><td>Expunere insuficientă la soare, malabsorbție a vitaminei D (boala celiacă, boala Crohn, fibroza chistică), boli hepatice cronice, boala cronică de rinichi, medicamente (fenobarbital, rifampicină, orlistat)</td></tr>
</table>

În studii animale, 1,25-OHD pare să fie un modulator al secreției de insulină, deoarece deficitul de vitamina D la șobolani este asociat cu o afectare marcată a secreției de insulină și celulele β secretoare de insulină din pancreas conțin proteina calbindin-D28k reglată de vitamina D și receptori pentru vitamina D (VDR).[11] Lee și colab. au speculat că 1,25-OHD poate afecta, în primul rând, mobilizarea intracelulară a calciului, rezultând o inhibare sau stimulare a secreției de insulină, în funcție de statusul vitaminei D și de alte variabile biochimice.[12]

27.9.2.1.1. DZ1

Proporția deficitului de vitamina D la copiii sau adolescenții cu DZ1 a fost de 45% (interval de încredere 95% [IC] 37-54%, I^2 = 97,94%).[13] De aceea, se recomandă dozarea acesteia și tratarea deficitului dacă este prezent.

Este încă dezbătut rolul vitaminei D ca și factor de risc în apariția DZ1. O meta-analiză ce a inclus 16 studii, 3913 cazuri a avut ca scop demonstrarea unei relații dependente de doză între nivelul vitaminei D și apariția bolii. Odds ratio (OR) și intervalele de încredere de 95% (IC 95%) pentru cea mai mare față de cea mai mică concentrație a 25-OHD au fost de 0.39 (0,27, 0,57), cu o heterogenitate ridicată (I^2 = 76,7%, P < 0,001).[13] Din punct de vedere genetic, un total de 39 de studii caz-control au fost incluse într-o meta-analiză ce a avut ca scop demonstrarea relației dintre polimorfismele genei VDR și apariția DZ1. Rezultatele populației generale au respins orice asociere semnificativă între polimorfismele genei VDR și riscul de DZ1. Cu toate acestea, rezultatele cumulate ale analizei pe subgrupuri au relevat asocieri negative și pozitive semnificative între polimorfismele FokI și BsmI și DZ1 la africani, respectiv americani.[14]

Există un consens tot mai mare în favoarea măsurilor proactive în ceea ce privește screeningul deficitului de vitamina D în populația cu DZ1.[15] Deși sunt necesare studii clinice randomizate controlate pentru a stabili definitiv cauzalitatea, dovezile existente susțin în mod robust screeningul și suplimentarea de rutină pentru copiii cu DZ1.[16]

27.9.2.1.2. DZ2

Screeningul pentru deficitul de vitamina D la pacienții cu DZ2 este din ce în ce mai recomandat datorită prevalenței notabile a deficitului în această populație și a potențialelor implicații pentru

sănătatea metabolică. Studiile epidemiologice au arătat că persoanele cu DZ2 prezintă adesea niveluri serice mai scăzute de vitamina D în comparație cu persoanele fără diabet.[17] Unul din factorii care ar putea explica acest nivel scăzut este obezitatea. Excesul de țesut adipos reține metaboliții vitaminei D și îi împiedică să ajungă la nivel hepatic și renal pentru activare. Într-o meta-analiză ce a inclus studii observaționale, prevalența deficitului de vitamina D a fost cu 35% mai mare la subiecții obezi comparativ cu grupul eutrofic și cu 24% mai mare decât în grupul supraponderal.[18]

În plus, o altă meta-analiză ce a inclus pacienți cu prediabet a demonstrat că vitamina D a redus riscul de diabet cu 15% (hazard ratio 0,85), iar în analizele ajustate a redus riscul absolut la 3 ani cu 3,3%. Efectul vitaminei D nu a diferit în subgrupurile prespecificate. Printre participanții repartizați în grupul cu vitamina D care au menținut un nivel seric mediu al 25-OHD de cel puțin 125 nmol/L (≥50 ng/ml) comparativ cu un nivel 50 - 74 nmol/L (20 - 29 ng/mL) în timpul urmăririi, colecalciferolul a redus riscul de diabet cu 76%.[19]

Asocierea dintre nivelurile scăzute de vitamina D și anumite complicații ale diabetului precum retinopatia a fost observată într-un studiu.[20] Deficitul și insuficiența de vitamina D sunt asociate cu un risc mai mare de mortalitate din orice cauză și cardiovasculară la pacienții cu DZ2 sau prediabet. Deficitul de vitamina D trebuie corectat la pacienții cu DZ2 pentru a atinge concentrații serice normale de 25-OHD.[21]

Cercetările indică faptul că vitamina D joacă un rol crucial în modularea secreției de insulină și îmbunătățirea sensibilității la insulină, ambii fiind factori cheie în gestionarea diabetului.[22] Într-un review sistematic, s-a constatat că suplimentarea cu vitamina D îmbunătățește controlul glicemic, așa cum reiese din reducerea nivelurilor de HbA1c.[23]

Bibliografie:

1. Murphy MF, Pasi KJ, Roy N. Hematology. In: Feather A, Randall D, Waterhouse M, editors. Kumar and Clark's Clinical Medicine, 10th Ed, Elsevier; 2021. p 334-336.
2. Avilable from https://ods.od.nih.gov/factsheets/list-all/ [cited July 20, 2025]
3. Infante M, Leoni M, Caprio M, Fabbri A. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: An association to bear in mind. *World J Diabetes*. 2021;12(7):916-931. doi:10.4239/wjd.v12.i7.916
4. de Jager J, Kooy A, Lehert P, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340: c2181
5. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 3. Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care* 1 January 2025; 48 (Supplement_1): S50–S58. https://doi.org/10.2337/dc25-S003
6. Liu Y, Geng T, Wan Z, et al. Associations of Serum Folate and Vitamin B12 Levels With Cardiovascular Disease Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes [published correction appears in JAMA Netw Open. 2022 Mar 1;5(3):e224936. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.4936.] [published correction appears in JAMA Netw Open. 2023 Jun 1;6(6):e2319477. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.19477.]. *JAMA Netw Open*. 2022;5(1):e2146124. Published 2022 Jan 4. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.46124
7. Mrowicka M, Mrowicki J, Dragan G, Majsterek I. The importance of thiamine (vitamin B1) in humans. *Biosci Rep*. 2023;43(10):BSR20230374. doi:10.1042/BSR20230374
8. Thornalley PJ, Babaei-Jadidi R, Al Ali H, et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia*. 2007;50(10):2164-2170. doi:10.1007/s00125-007-0771-4

9. Ball GFM. Thiamin (vitamin B1). In: Vitamins: their role in the human body. Oxford, Blackwel Publishing, 2004, p 273-288.
10. Ball GFM. Vitamin D. In: Vitamins: their role in the human body. Oxford, Blackwel Publishing, 2004, p 188-233.
11. Lee S, Clark SA, Gill RK, Christakos S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and pancreatic beta-cell function: vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion. *Endocrinology*. 1994;134(4):1602-1610. doi:10.1210/endo.134.4.8137721
12. Yang X, Chai M, Lin M. Proportion of vitamin D deficiency in children/adolescents with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2024;24(1):192. Published 2024 Mar 16. doi:10.1186/s12887-024-04683-5
13. Hou Y, Song A, Jin Y, Xia Q, Song G, Xing X. A dose-response meta-analysis between serum concentration of 25-hydroxy vitamin D and risk of type 1 diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr*. 2021;75(7):1010-1023. doi:10.1038/s41430-020-00813-1
14. Zhai N, Bidares R, Makoui MH, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of the type 1 diabetes: a meta-regression and updated meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2020;20(1):121. Published 2020 Aug 8. doi:10.1186/s12902-020-00575-8
15. Zipitis C. , Mughal Z. , & Clayton P.. Assessing the population impact of low rates of vitamin d supplementation on type 1 diabetes using a new statistical method. JRSM Open 2016;7(11). https://doi.org/10.1177/2054270416653522
16. Dong J. , Zhang W. , Chen J. , Zhang Z. , Han S. , & Qin L.. Vitamin d intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. Nutrients 2013;5(9):3551-3562. https://doi.org/10.3390/nu5093551
17. Mitri J. , Muraru M. , & Pittas A.. Vitamin d and type 2 diabetes: a systematic review. European Journal of Clinical Nutrition 2011;65(9):1005-1015. https://doi.org/10.1038/ejcn.2011.118
18. Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(4):341-349. doi:10.1111/obr.12239
19. Pittas AG, Kawahara T, Jorde R, et al. Vitamin D and Risk for Type 2 Diabetes in People With Prediabetes : A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data From 3 Randomized Clinical Trials. *Ann Intern Med*. 2023;176(3):355-363. doi:10.7326/M22-3018
20. Verma C.. Inverse relation of 25-oh vitamin d level with severity of diabetic retinopathy and hba1c in type 2 diabetes patients: supplementation may halt severity. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research 2024:112-115. https://doi.org/10.22159/ajpcr.2024.v17i3.50579
21. Jayedi A, Daneshvar M, Jibril AT, et al. Serum 25(OH)D Concentration, Vitamin D Supplementation, and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality in Patients with Type 2 Diabetes or Prediabetes: a Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Am J Clin Nutr*. 2023;118(3):697-707. doi:10.1016/j.ajcnut.2023.07.012
22. Li X, Liu Y, Zheng Y, Wang P, Zhang Y. The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018;10(3):375. Published 2018 Mar 19. doi:10.3390/nu10030375
23. Buhary B. , Almohareb O. , Aljohani N. , Alrajhi S. , El-Kaissi S. , Sherbeeni S. et al.. Association of glycosylated hemoglobin levels with vitamin d status. Journal of Clinical Medicine Research 2017;9(12):1013-1018. https://doi.org/10.14740/jocmr3227w

Secțiunea 28. Boala Cardiovasculară și Diabetul

Capitolul 28.1. Boala cardiovasculară aterosclerotică

Roxana Buzaș, Valentina-Gabriela Ciobotaru, Iacob-Daniel Goje

28.1.1. Introducere

Prevalența globală a diabetului zaharat crește într-un ritm alarmant, reprezentând o provocare semnificativă pentru sănătatea publică și expunând milioane de persoane la riscul de a dezvolta complicații severe.[1] Printre acestea, boala cardiovasculară aterosclerotică (ASCVD) rămâne principala cauză de morbiditate și mortalitate la persoanele cu diabet zaharat.[2] Interacțiunea dintre diabetul zaharat și procesul aterosclerotic ridică probleme majore în practica clinică, având consecințe semnificative asupra prognosticului cardiovascular al pacienților.[3] Diabetul favorizează nu doar inițierea, ci și progresia rapidă și instabilitatea plăcilor de aterom, ceea ce predispune la complicații. În plus, această afecțiune metabolică se asociază frecvent cu alte comorbidități precum hipertensiunea arterială, dislipidemia și obezitatea, potențând efectul nociv asupra vaselor de sânge.[4] Astfel, riscul de evenimente cardiovasculare majore – precum infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral sau arteriopatia cronică obliterantă a membrelor inferioare – este semnificativ crescut, impunând o abordare terapeutică riguroasă și multidisciplinară.[5]

28.1.2. Epidemiologia bolii cardiovasculare aterosclerotice în diabetul zaharat

Conform datelor raportate de Federația Internațională de Diabet, în anul 2021, la nivel mondial, numărul persoanelor diagnosticate cu diabet a atins 537 de milioane, dintre care aproximativ 90% prezentau diabet zaharat de tip 2 (T2D).[6] În studiul de referință Framingham Heart Study, publicat în 1979, Kannel și McGee au demonstrat pentru prima dată în mod prospectiv o incidență mai mare a bolilor cardiovasculare în toate grupele de vârstă la persoanele cu diabet zaharat comparativ cu indivizii fără diabet.[7]

Un studiu amplu, desfășurat pe un eșantion de 9.823 de persoane din 13 țări, a investigat variațiile globale ale prevalenței diferitelor forme de boală cardiovasculară (CVD) în rândul persoanelor cu diabet zaharat. Afecțiunile evaluate au inclus boala cerebrovasculară, cardiopatia ischemică, insuficiența cardiacă, afectarea aortică și boala arterială periferică. Dintre formele de CVD analizate, majoritatea cazurilor (85,8%, n = 3.074) au fost de etiologie aterosclerotică, iar prevalența ASCVD a fost estimată la 31,8%. De asemenea, 80,4% dintre participanți prezentau hipertensiune arterială, aspect ce subliniază frecvența asocierii între diabetul zaharat și alți factori de risc cardiovascular în populațiile investigate.[8]

Prevalența ASCVD la persoanele cu T2D din Statele Unite a fost raportată la un nivel de 71% în rândul celor cu vârsta peste 65 de ani.[9] Într-un studiu de referință realizat în India – Chennai Urban Population Study (CUPS) – prevalența bolii coronariene în rândul persoanelor cu diabet a fost de 21,4%, subliniind impactul semnificativ al hiperglicemiei cronice asupra afectării coronariene.[10]

La nivel global, numeroase studii clinice și investigații epidemiologice de tip cohortă au documentat asocierea dintre diabet zaharat și riscul crescut de CVD, complicații vasculare și mortalitate. Persoanele cu diabet au un risc de evenimente cardiovasculare și mortalitate de aproximativ 1,5 până la de 6 ori mai mare comparativ cu indivizii fără diabet.[11] Riscul crescut de CVD se regăsește la ambele tipuri de diabet, însă severitatea este influențată de o serie de factori, cum ar fi tipul de diabet, prezența factorilor de risc cardiovascular tradiționali, precum și de comorbiditățile asociate.[11]

28.1.3. Mecanisme care mediază riscul aterosclerotic

Relația dintre diabet și ateroscleroză este solid fundamentată din punct de vedere clinic și fiziopatologic. Cele mai multe date provenite din studii indică faptul că apariția complicațiilor cronice ale diabetului este strâns legată de procesele aterosclerotice, sugerând că hiperglicemia persistentă contribuie la perturbarea homeostaziei vasculare, în principal prin afectarea funcției endoteliale.[12]

Este pe deplin acceptat că arteroscleroza reprezintă un proces inflamator cronic și nu unul degenerativ, având ca punct de plecare disfuncția sau lezarea endoteliului vascular. Această alterare inițială facilitează depunerea de lipide și lipoproteine în peretele vascular, formarea celulelor spumoase și proliferarea celulelor musculare netede, evoluând frecvent către un eveniment trombotic vascular, secundar eroziunii și/sau ruperii plăcii de aterom.[2]

28.1.3.1. Stresul oxidativ

Stresul oxidativ, definit prin dezechilibrul dintre producția excesivă de specii reactive de oxigen (ROS) și mecanismele antioxidante insuficiente, joacă un rol esențial în patogeneza aterosclerozei asociate diabetului zaharat.[13] Mediul metabolic specific diabetului, caracterizat prin hiperglicemie, metaboliți toxici derivați din glucoză, nivel crescut de produși finali de glicozilare avansată (AGEs), cât și prin activarea unor căi patogenice precum receptorul pentru AGEs, sistemul renină–angiotensină–aldosteron și diverși factori de creștere, este strâns corelat cu intensificarea generării de ROS, în principal prin activarea enzimelor din familia NADPH oxidazelor (NOX).[14] Endoteliul dispune de multiple mecanisme de apărare antioxidantă. Studii realizate pe modele celulare și animale au demonstrat că enzime cu rol protector împotriva leziunilor induse de stresul oxidativ – precum catalaza, superoxid-dismutazele și glutation-peroxidazele – sunt inactivate în contextul diabetului zaharat.[15]

28.1.3.2. Fluxul sanguin și tensiunea de forfecare

Ateroscleroza tinde să se dezvolte preferențial în anumite regiuni vasculare influențate de forțele hemodinamice, în special de stresul de forfecare (shear stress), care reflectă forța de frecare exercitată de fluxul sanguin asupra endoteliului.[16] Plăcile de aterom se formează predominant în zonele de ramificație sau bifurcație ale arterelor, unde fluxul sanguin este turbulent.[17] În contextul diabetului zaharat, celulele endoteliale devin deosebit de vulnerabile, fiind supuse concomitent influențelor hemodinamice și stresului metabolic. Deși stresul transmural și cel circumferențial generat de presiunea arterială afectează în principal celulele musculare netede vasculare din tunica medie, stresul de forfecare exercitat de fluxul sanguin acționează preponderent asupra endoteliului. Această expunere determină modificări structurale, funcționale, transcripționale și epigenomice profunde la nivelul celulelor endoteliale, amplificând susceptibilitatea acestora la leziuni.[18]

28.1.3.3. Vulnerabilitatea plăcii aterosclerotice

Diabetul zaharat se asociază atât cu o extindere crescută a încărcăturii aterosclerotice vasculare, cât și cu dezvoltarea unor plăci instabile, cu risc ridicat de ruptură. Aceste leziuni aterosclerotice se caracterizează prin prezența unui miez necrotic voluminos, hemoragie intra-placă și capișon fibros subțire – elemente morfologice care contribuie la instabilitate. Pe plan clinic, această fragilitate accentuată a plăcilor aterosclerotice în contextul diabetului se corelează cu o prevalență semnificativ mai mare a evenimentelor cardiovasculare acute, inclusiv infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral, la pacienții cu ASCVD și diabet, comparativ cu cei fără diabet.[19]

Un studiu multicentric de mari dimensiuni, care a inclus 1.394 de pacienți cu sindrom coronarian acut evaluați prin tomografie în coerență optică (OCT), a evidențiat diferențe semnificative în caracteristicile plăcii aterosclerotice între persoanele cu și fără diabet zaharat. Pacienții cu diabet au prezentat, încă de la vârste tinere, o prevalență semnificativ mai mare a plăcilor bogate în lipide, a rupturii de placă, cristalelor de colesterol și infiltratului macrofagic, elemente asociate cu

vulnerabilitatea crescută a plăcii și risc cardiovascular major. În ciuda unui profil lipidic aparent mai favorabil și a utilizării mai frecvente a statinelor, pacienții diabetici au avut nivele crescute de proteină C reactivă înalt sensibilă (hs-CRP). Aceste date sugerează că diabetul promovează precoce modificări aterosclerotice de tip vulnerabil, independent de vârstă, ceea ce justifică intervenții terapeutice inițiate precoce și orientate către reducerea inflamației vasculare, în special în rândul tinerilor cu diabet zaharat.[20]

28.1.3.4. Dislipidemia la pacienții diabetici

Retenția lipoproteinelor cu densitate scăzută (LDL) în peretele arterial este un factor cauzal în aterogeneză. În cadrul unui studiu pe model animal, fracția de LDL izolată din sângele pacienților cu diabet zaharat de tip 1 (T1D) și al persoanelor sănătoase a fost injectată la șoareci diabetici, iar ulterior s-a evaluat retenția acesteia în regiunile arteriale predispuse la ateroscleroză. Rezultatele au arătat că LDL-ul provenit de la pacienții cu T1D a prezentat o retenție subendotelială de peste patru ori mai mare comparativ cu LDL-ul provenit de la subiecții de control, evidențiind rolul modificărilor particulelor lipoproteice în promovarea procesului aterosclerotic în contextul diabetului.[21]

Un studiu realizat pe baza datelor din registrul SEARCH for Diabetes in Youth, a evaluat prevalența și nivelul de apolipoproteină B (apoB) și LDL cu densitate mică (sdLDL) la 2.657 tineri cu T1D și 345 tineri cu T2D din Statele Unite, cu debutul bolii înainte de vârsta de 20 de ani. Rezultatele au arătat că, în timp ce doar 11% dintre tinerii cu T1D prezentau apoB crescut și 8% sdLDL, în rândul celor cu T2D prevalențele au fost mult mai ridicate (36% pentru ambele). Ambele anomalii lipidice s-au corelat pozitiv cu controlul glicemic deficitar (HbA1c ≥ 9,5%), în special la tinerii cu T2D. Concluzia principală a studiului subliniază că dislipoproteinemia aterogenă este mult mai frecventă la tinerii cu T2D și se agravează semnificativ în contextul hiperglicemiei persistente, evidențiind necesitatea unui control glicemic optim încă din adolescență.[22]

28.1.3.5. Inflamația cronică și ateroscleroza asociată diabetului

Hiperglicemia joacă un rol central în progresul leziunilor aterosclerotice, interacționând cu modificările profilului lipidic.[23] Glucoza în exces influențează metabolismul acidului arahidonic, stimulând expresia enzimei ciclooxigenază-2 (COX-2), ceea ce duce la creșterea producției de compuși proinflamatori precum tromboxan B_2 și prostaglandina E_2. În plus, glucoza favorizează exprimarea 12/15-lipoxigenazei, cu efect de atragere a monocitelor în peretele arterial. De asemenea, în condiții de hiperglicemie, se produce oxidarea lipoproteinelor (precum LDL) și a fosfolipidelor, cu implicarea adițională a compușilor toxici formați prin glicozilare și lipooxidare, care contribuie la modificarea compoziției și comportamentului lipoproteinelor. Toate aceste procese amplifică inflamația vasculară și accelerează dezvoltarea plăcii aterosclerotice.[12]

În condiții de hiperglicemie și stimulare insulinică, activarea căilor proaterogene pare a fi favorizată, observându-se o reducere a conținutului de proteoglicani, ceea ce poate duce la o expunere crescută a celulelor endoteliale la molecule de adeziune precum VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) și ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1). Aceste molecule sunt esențiale pentru atașarea leucocitelor la suprafața endoteliului, un pas crucial în inițierea proceselor inflamatorii care susțin progresia aterosclerozei.[12]

28.1.3.6. Modificările epigenetice

Enzime implicate în mecanismele de reglare epigenetică sunt cele care mediază metilarea ADN-ului, modificările post-translaționale ale histonelor și procesele asociate ARN-urilor necodante. Proceselor epigenetice li se recunoaște o contribuție semnificativă în patogenia bolilor cardiovasculare, inclusiv în cadrul complicațiilor cardiovasculare asociate diabetului zaharat, ceea ce le conferă un potențial terapeutic considerabil în dezvoltarea strategiilor de tratament.[24]

28.1.4. Manifestări clinice ale bolii cardiovasculare aterosclerotice în diabetului zaharat

Simptomele clinice ale bolii coronariene la pacienții cu diabet sunt adesea mai puțin severe și au o prezentare atipică. În cadrul studiului BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes), care a inclus pacienți cu boală coronariană confirmată angiografic și o durată medie a diabetului de 10,4 ani, angina tipică sau echivalentul anginos au fost observate la 82% dintre pacienți, în timp ce 18% au rămas asimptomatici.[25]

Asociația Americană de Diabet (ADA) și Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) nu recomandă screeningul de rutină pentru boala coronariană la persoanele cu diabet zaharat asimptomatice, întrucât nu s-a demonstrat un beneficiu clar în ameliorarea prognosticului. Pentru toți pacienții diabetici, se recomandă o evaluare detaliată a riscului cardiovascular și managementul agresiv al factorilor de risc cardiovascular.[26,27]

Screeningul pentru boala coronariană este indicat în prezența:

- simptomatologie sugestivă de boală coronariană (ex. angină tipică sau atipică, dispnee);
- ECG de repaus modificată (ex. apariția unor unde Q patologice, bloc de ramură stângă);
- semne/simptome de afectare vasculară asociată (ex. boală carotidiană sau arteriopatia periferică).

În prezența simptomatologiei cardiace, a modificărilor ECG sau a semnelor de boală vasculară, se impune evaluarea cardiacă suplimentară prin examene paraclinice adecvate (testare la efort, metode imagistice).

Pentru pacienții asimptomatici, dar cu profil de risc înalt (diabet zaharat cu durată îndelungată, prezența a mai multor factori de risc, sau dovezi de boală vasculară în alte teritorii), decizia de investigații suplimentare trebuie individualizată.

Screeningul pentru arteriopatia periferică prin indice gleznă-braț este recomandat la persoanele cu diabet zaharat asimptomatice cu vârsta ≥65 ani, cu orice complicație microvasculară sau cu o durată a diabetului ≥10 ani și risc cardiovascular înalt, în situațiile în care diagnosticul ar schimba conduita terapeutică.[26,27]

28.1.5. Reducerea riscului cardiovascular aterosclerotic în diabetul zaharat

În diabet, progresia accelerată a aterosclerozei depășește impactul factorilor de risc cardiovascular convenționali, impunând o abordare terapeutică complexă, ce cuprinde atât medicația hipolipemiantă și terapiile de control al glicemiei, cât și noile strategii antiinflamatorii emergente.

28.1.5.1. Agenți hipolipemianți

Terapia de scădere a colesterolului cu statine, ezetimib și inhibitori PCSK9, este utilizată pe scară largă pentru reducerea nivelurilor plasmatice ale LDLc. Asocierea acestor agenți și-a demonstrat eficacitatea prin trialul IMPROVE-IT, care a raportat reduceri suplimentare ale LDLc și îmbunătățirea rezultatelor cardiovasculare la pacienții cu sindrom coronarian acut cărora li s-a adăugat ezetimib la tratamentul cu statine, comparativ cu monoterapia cu statine.[28] Dincolo de efectele hipolipemiante, statinele manifestă proprietăți pleiotrope, inclusiv acțiuni antiinflamatorii, prin scăderea concentrației plasmatice a hsCRP, predictor mai puternic al evenimentelor cardiovasculare viitoare decât nivelurile plasmatice ale LDLc.[29]

Studiile FOURIER și ODYSSEY OUTCOMES au demonstrat că tratamentul cu anticorpi monoclonali anti-PCSK9 (evolocumab; alirocumab) în combinație cu statina determină reducerea nivelului LDLc și a riscului evenimentelor cardiovasculare.[30,31] Alte date provenite din trialurile

ODYSSEY DM-INSULIN și ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA au susținut eficiența inhibitorilor PCSK9 în populații cu diabet zaharat și dislipidemie cu risc cardiovascular înalt.[32,33]

Inclisiran, un medicament de tip siRNA (small interfering RNA), care are ca țintă PCSK9, a fost aprobat pentru tratamentul adulților cu hipercolesterolemie familială heterozigotă sau boală cardiovasculară aterosclerotică clinică. Administrarea bianuală reprezintă un avantaj semnificativ față de regimul anticorpilor monoclonali anti-PCSK9, putând îmbunătăți aderența la tratament. În cadrul studiilor ORION-10 și ORION-11, inclisiran a demonstrat reduceri substanțiale ale nivelurilor plasmatice ale LDLc, în proporție de 52,3%, respectiv 49,9%, comparativ cu placebo.[34]

28.1.5.2. Agenți hipoglicemici

Agoniștii receptorilor GLP-1 (GLP-1 RA) și inhibitorii cotransportorului sodiu-glucoză de tip 2 (SGLT2i), reprezintă clase terapeutice aprobate pentru managementul T2D, care au demonstrat efecte substanțiale în controlul glicemiei și reducerea evenimentelor cardiovasculare majore.[35,36]

Date experimentale din modele preclinice de ateroscleroză au demonstrat că GLP-1 RA reduc dezvoltarea și progresia leziunilor aterosclerotice, contribuind la formarea unor plăci mai stabile și mai puțin vulnerabile. Acest efect pare a fi mediat de proprietăți antiaterogene și antiinflamatorii asupra celulelor endoteliale, monocitelor/macrofagelor și celulelor musculare netede vasculare, care exprimă receptorul GLP-1.[37] Studiile clinice pe loturi de pacienți au arătat că liraglutida poate scădea producția de TNF-α și IL-1 la nivelul celulelor mononucleare sanguine periferice[38] și reduce inflamația sistemică prin scăderea nivelului hs-CRP.[39]

Inhibitorii SGLT2 exercită efecte antiaterosclerotice prin multiple mecanisme: mențin funcția endotelială și favorizează vasodilatația prin creșterea biodisponibilității oxidului nitric, reduc stresul oxidativ prin inhibarea NADPH oxidazelor, și prezintă acțiune antiinflamatorie prin diminuarea citokinelor proinflamatorii (IL-1β, IL-6, TNF-α) și a moleculelor de adeziune (ICAM-1, VCAM-1). De asemenea, modulează autofagia vasculară, contribuind la stabilitatea plăcii aterosclerotice, independent de efectele asupra glicemiei.[40]

28.1.5.3. Agenți antiinflamatori

Studii clinice randomizate de mare amploare au evidențiat rolul central al inflamației în patogeneza aterosclerozei și potențialul terapiilor antiinflamatoare. Colchicina, un agent antiinflamator cu spectru larg care inhibă inflamasomul NLRP3, s-a dovedit eficientă în reducerea evenimentelor cardiovasculare atât la pacienții post-infarct (studiul COLCOT), cât și la cei cu boală coronariană stabilă (studiul LoDoCo2), fiind aprobată de FDA în 2023 pentru ASCVD.[41] Ziltivekimab, un anticorp monoclonal anti-IL-6, este evaluat în prezent în studiul ZEUS pentru boala cardiovasculară aterosclerotică la pacienții cu boală cronică de rinichi , precum și în studiul HERMES pentru impactul asupra complicațiilor legate de insuficiența cardiacă.[42,43]

Ateroscleroza reprezintă o interacțiune complexă între mecanisme metabolice, inflamatorii și epigenetice care accelerează progresia bolii și cresc vulnerabilitatea plăcii. În contextul diabetului zaharat, dezvoltarea și progresia aterosclerozei urmează un parcurs accelerat, ce nu poate fi explicat în întregime prin prezența factorilor de risc cardiovascular tradiționali. Noii agenți hipoglicemici, inclusiv SGLT2i și GLP-1 RA, își extind beneficiile dincolo de controlul glicemic, abordând ateroscleroza asociată diabetului zaharat, reprezentând un progres major în reducerea complicațiilor aterosclerotice și a mortalității la acești pacienți.

Bibliografie:

1. Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. The Lancet. 2023 Jul;402(10397):203–34.

2. Maria F. Lopes-Virella, Gabriel Virella. Diabetes and Atherosclerosis. Contemporary Cardiology: Diabetes and Cardiovascular Disease. Third Edition. Cham: Springer International Publishing; 2023, p. 257–306.
3. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, et al. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. Int J Mol Sci. 2020 Mar 6;21(5):1835.
4. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications, *European Journal of Preventive Cardiology*, Volume 26, Issue 2_suppl, 1 December 2019, Pages 25–32.
5. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus – Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. Circulation. 2016 Jun 14;133(24):2459–502.
6. Magliano DJ, Boyko EJ, IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021 [cited 2025 Jul 14]. (IDF Diabetes Atlas). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/
7. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Glucose Tolerance as Risk Factors for Cardiovascular Disease: The Framingham Study. Diabetes Care. 1979 Mar 1;2(2):120–6.
8. Mosenzon O, Alguwaihes A, Leon JLA, et al. CAPTURE: a multinational, cross-sectional study of cardiovascular disease prevalence in adults with type 2 diabetes across 13 countries. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):154. Published 2021 Jul 27.
9. Weng W, Tian Y, Kong SX, et al. The prevalence of cardiovascular disease and antidiabetes treatment characteristics among a large type 2 diabetes population in the United States. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2019;2(3):e00076. Published 2019 May 22.
10. Mohan V, Venkatraman JV, Pradeepa R. Epidemiology of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: The Indian Scenario. J Diabetes Sci Technol. 2010 Jan;4(1):158–70.
11. Siam NH, Snigdha NN, Tabasumma N, Parvin I. Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Exploring Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment Strategies. *Rev Cardiovasc Med*. 2024;25(12):436. Published 2024 Dec 11.
12. La Sala L, Prattichizzo F, Ceriello A. The link between diabetes and atherosclerosis. Eur J Prev Cardiol. 2019 Dec;26(2_suppl):15–24.
13. Koulis C, Watson AMD, Gray SP, Jandeleit-Dahm KA. Linking RAGE and Nox in diabetic micro- and macrovascular complications. Diabetes & Metabolism. 2015 Sep;41(4):272–81.
14. Jha JC, Ho F, Dan C, Jandeleit-Dahm K. A causal link between oxidative stress and inflammation in cardiovascular and renal complications of diabetes. Clinical Science. 2018 Aug 31;132(16):1811–36.
15. La Sala L, Mrakic-Sposta S, Micheloni S, et al. Glucose-sensing microRNA-21 disrupts ROS homeostasis and impairs antioxidant responses in cellular glucose variability. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):105.
16. Wang X, Shen Y, Shang M, Liu X, Munn LL. Endothelial mechanobiology in atherosclerosis. Cardiovascular Research. 2023 Jul 6;119(8):1656–75.
17. Davies PF, Civelek M, Fang Y, Fleming I. The atherosusceptible endothelium: endothelial phenotypes in complex haemodynamic shear stress regions in vivo. Cardiovascular Research. 2013 Jul 15;99(2):315–27.
18. Chiu JJ, Chien S. Effects of Disturbed Flow on Vascular Endothelium: Pathophysiological Basis and Clinical Perspectives. Physiological Reviews. 2011 Jan;91(1):327–87.

19. Chen YC, Jandeleit-Dahm K, Peter K. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitor Dapagliflozin Stabilizes Diabetes-Induced Atherosclerotic Plaque Instability. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(1):e022761.
20. Suzuki K, Niida T, Yuki H, et al. Coronary Plaque Characteristics and Underlying Mechanism of Acute Coronary Syndromes in Different Age Groups of Patients With Diabetes. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(23):e031474.
21. Hagensen MK, Mortensen MB, Kjolby M, Palmfeldt J, Bentzon JF, Gregersen S. Increased retention of LDL from type 1 diabetic patients in atherosclerosis-prone areas of the murine arterial wall. Atherosclerosis. 2019 Jul;286:156–62.
22. Albers JJ, Marcovina SM, Imperatore G, et al. Prevalence and Determinants of Elevated Apolipoprotein B and Dense Low-Density Lipoprotein in Youths with Type 1 and Type 2 Diabetes. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008 Mar 1;93(3):735–42.
23. Kanter JE, Johansson F, LeBoeuf RC, Bornfeldt KE. Do Glucose and Lipids Exert Independent Effects on Atherosclerotic Lesion Initiation or Progression to Advanced Plaques? Circulation Research. 2007 Mar 30;100(6):769–81.
24. Keating ST, Plutzky J, El-Osta A. Epigenetic Changes in Diabetes and Cardiovascular Risk. Circulation Research. 2016 May 27;118(11):1706–22.
25. Krishnaswami A, Hardison R, Nesto RW, Sobel B. Presentation in Patients With Angiographically Documented Coronary Artery Disease and Type II Diabetes Mellitus (from the BARI 2D Clinical Trial). The American Journal of Cardiology. 2012 Jan;109(1):36–41.
26. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Bajaj M, Balapattabi K, et al. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(Supplement_1):S6–13.
27. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. European Heart Journal. 2023 Oct 14;44(39):4043–140.
28. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015 Jun 18;372(25):2387–97.
29. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, et al. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials. The Lancet. 2023 Apr;401(10384):1293–301.
30. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017 May 4;376(18):1713–22.
31. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2018 Nov 29;379(22):2097–107.
32. Cariou B, Leiter LA, Müller-Wieland D, et al. Efficacy and safety of alirocumab in insulin-treated patients with type 1 or type 2 diabetes and high cardiovascular risk: Rationale and design of the ODYSSEY DM–INSULIN trial. Diabetes & Metabolism. 2017 Oct;43(5):453–9.
33. Müller-Wieland D, Leiter LA, Cariou B, et al. Design and rationale of the ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA trial: lipid-lowering efficacy and safety of alirocumab in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidaemia at high cardiovascular risk. Cardiovasc Diabetol. 2017 May 25;16(1):70.
34. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2020 Apr 16;382(16):1507–19.
35. Rolek B, Haber M, Gajewska M, Rogula S, Pietrasik A, Gąsecka A. SGLT2 Inhibitors vs. GLP-1 Agonists to Treat the Heart, the Kidneys and the Brain. JCDD. 2023 Jul 30;10(8):322.

36. Marx N, Husain M, Lehrke M, Verma S, Sattar N. GLP-1 Receptor Agonists for the Reduction of Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Patients With Type 2 Diabetes. Circulation. 2022 Dec 13;146(24):1882–94.
37. Rakipovski G, Rolin B, Nøhr J, et al. The GLP-1 Analogs Liraglutide and Semaglutide Reduce Atherosclerosis in ApoE−/− and LDLr−/− Mice by a Mechanism That Includes Inflammatory Pathways. JACC: Basic to Translational Science. 2018 Dec;3(6):844–57.
38. Hogan AE, Gaoatswe G, Lynch L, Corrigan MA, Woods C, O'Connell J, et al. Glucagon-like peptide 1 analogue therapy directly modulates innate immune-mediated inflammation in individuals with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2014 Apr;57(4):781–4.
39. Anholm C, Kumarathurai P, Pedersen LR, et al. Liraglutide in combination with metformin may improve the atherogenic lipid profile and decrease C-reactive protein level in statin-treated obese patients with coronary artery disease and newly diagnosed type 2 diabetes: A randomized trial. Atherosclerosis. 2019 Sep;288:60–6.
40. Xu J, Hirai T, Koya D, Kitada M. Effects of SGLT2 Inhibitors on Atherosclerosis: Lessons from Cardiovascular Clinical Outcomes in Type 2 Diabetic Patients and Basic Researches. JCM. 2021 Dec 27;11(1):137.
41. Bonaventura A, Abbate A. Colchicine for cardiovascular prevention: the dawn of a new era has finally come. European Heart Journal. 2023 Sep 14;44(35):3303–4.
42. ZEUS—A Research Study to Look at How Ziltivekimab Works Compared to Placebo in People with Cardiovascular Disease, Chronic Kidney Disease and Inflammation|ClinicalTrials.gov. Available online: **https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05021835** (accessed on 17 July 2025).
43. A Research Study to Look at How Ziltivekimab Works Compared to Placebo in People with Heart Failure and Inflammation| ClinicalTrials.gov. Available online: **https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05636176** (accessed on 17 July 2025).

Capitolul 28.2. Insuficiența cardiacă

Anda-Gabriela Militaru, Vlad-Sabin Ivan, Daniel-Florin Lighezan

28.2.1.Definiție

Insuficiența cardiacă (IC) reprezintă un sindrom clinic complex ce rezultă din incapacitatea mușchiului cardiac de a asigura un debit cardiac optim. Afectarea structurală și/sau funcțională a umplerii cardiace sau a capacității de ejecție este responsabilă de complexitatea semnelor și simptomelor observate în cadrul acestui sindrom[1].

Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) definește IC ca un sindrom clinic manifestat prin simptome cardinale (dispnee la efort, oboseală) asociată cu sau fără semne (edeme periferice, presiune venoasă jugulară crescută, stază pulmonară), ce rezultă dintr-o anomalie structurală sau funcțională a inimii. Presiunile crescute intracardiace și/sau debitul cardiac ce nu se adaptează la nevoile de moment ale organismului (de exemplu efort fizic) sunt responsabile de manifestările clinice menționate[2].

28.2.2 Epidemiologie

În ultima perioadă s-a observat o modificare a prevalenței fenotipului de IC, probabil datorită unui cumul de factori sociali, alimentari, tratamentul unor afecțiuni implicate în etiopatogenie (ex: hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, dislipidemia, etc). Astfel, incidența IC cu fracție de ejecție scăzută (ICFER) este în scădere (IRR 0,80 [95% CI, 0,69–0,93]) în timp ce incidența IC cu fracție de ejecție păstrată (ICFEP) este în creștere (IRR 1,53 [95% CI, 1,30–1,79])[3]. În funcție de fenotipul insuficienței cardiace, datele din *Cardiovascular Health Study* (CHS), *Framingham Health Study* (FHS), *Prevention of REnal and Vascular ENd-stage Disease* (PREVEND), incidența la 10000 persoane-ani a fost de 34,9 pentru ICFER, 6,7 pentru IC cu fracție de ejecție ușor redusă, respectiv 26,9 pentru ICFEP. Mortalitatea globală este de 459 ani la 10000 persoane-ani[4] .

28.2.3.Etiopatogenie

IC a fost împărțită în fenotipuri a căror fundamentare este bazată pe capacitatea ejecțională a ventriculului stâng (fracția de ejecție a ventriculului stâng, FEVS), dar manifestările clinice observate se găsesc pe tot spectrul FEVS, astfel că la ora actuală este larg acceptată clasificarea ESC a insuficienței cardiace împărțită în trei categorii (Tabelul 28.2.3.1., adaptat după ESC[1,5]), iar etiologia este sumarizată în Tabelul 28.2.3.2.

- IC cu FEVS redusă ≤ 40% (ICFER);
- IC cu FEVS ușor redusă 41-49%;
- IC cu FEVS păstrată ≥50% (ICFEP).
-

Tabelul 28.2.3.1. Clasificarea IC (adaptat după ESC)

Tip IC		ICFER	IC cu FEVS ușor redusă	ICFEP
Criterii	1	Simptome ± semne	Simptome ± semne	Simptome ± semne
	2	FEVS ≤ 40%	FEVS 41-49%	FEVS ≥ 50%
	3			Elemente structurale și/sau funcționale specifice unei afectări cardiace, evidențiate prin disfuncție diastolică de ventricul stâng sau presiuni crescute de umplere sau peptide natriuretice crescute

Tabelul 18.2.3.2. *Etiologia IC*

ICFER	**Boala coronariană aterosclerotică** • **Infarctul miocardic** • **Cardiopatia ischemică** **Încărcare presională cronică** • **Hipertensiunea arterială** • **Stenoza aortică** • **Stenoza mitrală** **Încarcare volumetrică cronică** • **Regurgitare valvulară importantă hemodinamic** • **Șunturi intracardiace** • **Fistule arterio-venoase** **Cord pulmonar cronic** **Afecțiuni vasculare pulmonare** **Cardiomiopatii congenitale dilatative non-ischemice** **Mecanism toxic:** • **Medicamentos** • **Toxic: droguri, alcool** • **Viral** **Bradi/tahiaritmii**
ICFEP și IC cu FEVS moderat redusă	Hipertrofie: • Cardiomiopatii hipertrofice primare • Hipertensiunea arterială Fibroza endomiocardică Îmbătrânirea fiziologică Cardiomiopatii restrictive Cardiomiopatii infiltrative: • Amioloidoza • Hemocromatoza • Sarcoidoza
Insuficiența cardiacă în situații particulare	Stări de debit crescut • Fistule arteriovenoase Afecțiuni metabolice • Tireotoxicoza Afecțiuni nutriționale • Beriberi • Anemia cronică

Patogeneza insuficienței cardiace cu fracție de ejecție redusă include de obicei un eveniment declanșator care produce o afectare a capacității ejectionale a ventriculului stâng. Mecanismele compensatorii inițiate prin activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), citokinele secretate sau activarea adrenergică, deși inițial au efect de menținere a funcției sistolice, devin insuficiente sau chiar nefavorabile pe termen lung. Activarea exagerată sau de durata a acestor mecanisme induce leziuni de organ țintă și remodelare patologică.

28.2.4.Tabloul clinic al bolii

În evaluarea pacientului cu IC cronică, identificarea etiologiei este foarte importantă, deoarece ghidează întregul management al cazului, protocolul terapeutic ulterior și monitorizarea pacientului, motiv pentru care este utilă aflarea istoricului pacientului referitor la eventuale comorbidități:

- Infarct miocardic vechi și boală coronariană ischemică;
- Boli valvulare ± afectare reumatismală în antecedente;
- Consum de alcool, droguri;
- Hipertensiune arterială;
- Diabet zaharat;
- Dislipidemie;
- Boli de colagen, miopatii, boli inflamatorii;
- Boală tiroidiană, feocromocitom;
- Istoric de chimioterapie sistemică sau radioterapie toracică;
- Sindrom de apnee

Clasificarea NYHA (New York Heart Association) (Tabelul 28.2.4.1.) a IC, este utilă în cuantificarea simptomatologiei pacienților cu IC. Așadar, dispneea, un simptom cardinal al IC, este un marker al insuficienței ventriculare stângi și poate lua diferite forme: dispnee de efort (efortul depus poate varia considerabil ca intensitate până când se instalează dispneea), ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă, dispnee de repaus sau chiar edemul pulmonar acut, dar există și o serie de alți factori care contribuie într-o anumită măsură la dezvoltarea unor fenotipuri de IC. (Tabelul 28.2.4.1)

Trebuie menționat că există o variabilitate interpersonală foarte mare a senzației subiective de dispnee pe care o persoană o resimte, iar un efort asemănător poate induce o senzație de dispnee diferită.

Tabel 28.2.4.1-Clasificare funcțională NYHA (adaptat după Diseases of teh Heart and Blood Vessels; Nomeclature and Criteria for Diagnosis, 6th ed. Boston, 1964, pag 114)

	Evaluare obiectivă
Clasa I	Pacienți cu boală cardiacă, dar fără limitare a capacității de efort fizic. Activitatea fizică uzuală nu induce oboseală, palpitații, dispnee sau angină pectorală
Clasa II	Pacienți cu boală cardiacă care induce o ușoară limitare a efortului fizic. Fără simptomatologie de repaus. Activitatea fizică uzuală poate induce oboseală, palpitații, dispnee sau angină pectorală
Clasa III	Pacienți cu boală cardiacă care induce limitarea marcată la efort. Fără simptomatologie de repaus, dar activitatea fizică mai puțin decât cea uzuală induce oboseală, palpitații, dispnee sau angină pectorală
Clasa IV	Pacienți cu boală cardiacă la care efortul fizic induce disconfort și imposibilitatea desfășurării oricărei activități fizice. Simptomele de IC și angină pectorală pot fi prezente și în repaus. Orice activitatea fizică depusă poate crește gradul disconfortului resimțit.

Alte simptome descrise de către pacient cuprind senzația de apăsare toracică, presiune intratoracică, durere de tip anginos sau palpitații. Prezența unor semne sau simptome non-cardiace poate sugera o afectare subiacentă cardiacă, mai ales în cadrul unei anamneze eficiente, pacienții putând acuza: anorexie, greață, scădere ponderală, senzație de balonare, oboseală, oligurie, nicturie. De asemenea, se pot decela și simptome și semne neuro-psihiatrice, care pot varia de la anxietate excesivă până la confuzie.

Simptomele sunt cu atât mai evidente cu cât FEVS este mai afectată, variind de la pacienți aflați în imposibilitatea de a desfășura minime eforturi, până la simptomatologie complet atipică la pacienții vârstnici a căror fracție de ejecție este păstrată.

Dispneea de efort trebuie diferențiată la pacienții cu IC de dispneea cauzată de efortul uzual prin faptul că pragul dispneic este mult mai jos situat la pacienții cu afectare cardiacă subiacentă. Corelarea afectării funcției ventriculului stâng nu este liniară cu gradul dispneei de efort, iar la pacienții

predominant sedentari această dispnee de efort nu poate fi cuantificată. La pacienții activi se poate stabili dacă la eforturi anterioare asemănătoare a fost sau nu prezentă dispneea de efort în același grad.

Ortopneea este un simptom precoce al IC, fiind definită ca o dispnee ce apare în clinostatism și se ameliorează cu ridicarea trunchiului. De asemenea, numărul pernelor utilizate este un marker al agravării IC. Mecanismul fiziopatologic implicat în ortopnee presupune că inima insuficientă nu poate prelua volumul suplimentar sanguin, care se redistribuie intratoracic ca urmare a modificării poziției din ortostatism în clinostatism, iar presiunea în venele și capilarele pulmonare, crescută ca urmare a preluării volumului suplimentar, induce edem pulmonar interstițial și rezistență la flux, manifestate ca dispnee.

Dispneea paroxistică nocturnă trezește pacientul din somn, apare după câteva ore de somn și se asociază cu senzație de sufocare și anxietate în diferite grade. Asociază un grad de bronhospasm și are o durată mai lungă a episodului (până la 30 minute), spre deosebire de ortopnee care se ameliorează relativ rapid după ridicare. Dispneea de repaus are mai multe mecanisme implicate, printre care creșterea rezistenței la flux prin edemul interstițial alveolar, creșterea presiunii în capilarul pulmonar sau mecanismele catabolice care reduc masa și forța musculară, fiind în principal un simptom al decompensării sau bolii avansate.

Respirația Cheyne-Stokes (respirația ciclică) apare la aproximativ 40% din pacienții cu IC avansată și se asociază cu debitul cardiac scăzut, datorită unei sensibilități crescute a centrilor respiratori la $PaCO_2$ arterial.

Presiunea intratoracică sau durerea toracică, cu și fără palpitații, poate rezulta fie din episoade de ischemie, fie din creșterea presiunilor de umplere sau scăderea debitului cardiac, în timp ce palpitațiile pot fi secundare unor episoade de tahicardie sinusală sau, mai frecvent, unor episoade de fibrilație atrială sau unor tahiaritmii ventriculare.

Oboseala este de obicei resimțită ca o senzație de greutate în membrele inferioare, secundară hipoperfuziei musculaturii scheletale, fiind mai frecvent întâlnită în ICFER.

Între semnele obiective pot fi identificate la nivel pulmonar semne de congestie, raluri de stază și wheezing sau abolirea murmurului vezicular în caz de revărsat lichidian pleural, semne de IC dreaptă (fie în contextul IC globale, fie mai rar izolată), distensie a venelor jugulare, pulsații hepatice și reflux hepato-jugular, iar în faze avansate ascita poate fi prezentă, alături de hepatomegalie dureroasă prin congestia ficatului. Edemul este de obicei simetric, lasă godeu, însă este dependent de mai mulți factori: poziție, tratament diuretic anterior, localizarea este predominant la nivelul gleznelor și zonelor pretibiale, însă la pacienții imobilizați poate fi presacrat sau scrotal.

Auscultatoriu cardiac pot fi decelate apariția tahicardiei sinusale, zgomotul S3 (galop protodiastolic) și accentuarea componentei P2 sau diminuarea intensității zgomotelor. La pacienții care prezintă hipertrofie ventriculară, șocul apexian poate fi deplasat înspre zona axilară, iar la pacienții cu hipertrofie ventriculară dreaptă, un șoc apexian prelungit poate fi palpat pe marginea sternală stângă. De asemenea, pot fi identificate sufluri organice sau funcționale în funcție de etiologie, fie prin mecanisme dilatatorii, fie prin mecanisme degenerative.

Între semnele generale pot fi evidențiate creșterea ponderală rapidă sau scăderea ponderală concomitent cu instituirea tratamentului cu diuretice, scădere ponderala cu anorexie și care poate evolua în fazele avansate spre cașexie cu pierderea masei musculare, greață, balonare, cianoză periferică sau centrală, paloare. Cașexia odată instalată reprezintă un semn major de prognostic negativ, mecanismele implicate fiind probabil multifactoriale.

De asemenea, pot fi prezente simptome și semne neurologice, în special la vârstnici cu vase intens aterosclerotice, care reduc perfuzia cerebrală, manifestate prin: confuzie, dezorientare sau modificări ale somnului.

28.2.5. Investigații paraclinice

În diagnosticul paraclinic al IC intră explorări electrice, imagistice, analize de laborator, investigații invazive, unii pacienți necesitând multiple investigații pentru o imagine clară și de ansamblu a afecțiunii.

28.2.5.1. Electrocardiograma

O electrocardiogramă normală exclude posibilitatea unei afectări cardiace structurale tipice de IC, în timp ce anumite anomalii identificate sugerează practic într-o mare măsură acest diagnostic, de exemplu prezența blocului de ramură stânga (BRS) [6].

Fibrilația atrială este raportată într-o proporție crescută la pacienții cu IC, prevalența fiind între 20% si 40%, fiind aritmia cea mai frecventă la pacienții cu IC și frecvent este o cauză de decompensare, doua treimi din pacienți având la un moment dat un episod aritmic.[7]

Electrocardiograma trebuie efectuată anual pentru monitorizare și eventual identificarea alungirii complexului QRS, care ar presupune instituirea unei terapii de resincronizare.

28.2.5.2 Radiografia de torace

Radiografia toracică apreciază starea circulației pulmonare și estimează indicele cardio-toracic. Prezența hilurilor pulmonare mărite, a edemului interstițial sau a acumulărilor libere în spațiul pleural poate fi detectată, dar în același timp pot fi evaluate și cauzele pulmonare de dispnee. Aspectul de edem alveolar (aripi de liliac), prezența liniilor Kerley B, cardiomegalia, apicalizarea circulației pulmonare, pot fi semne radiografice sugestive pentru IC, având o sensibilitate de doar 70% în stabilirea diagnosticului de IC.[8]

28.2.5.3 Ecocardiografia

Ecocardiografia reprezintă investigația de elecție pentru a evalua afectarea structurală cardiacă, deoarece permite aprecierea funcției contractile, cinetica, dimensiunile cavităților, hipertrofia ventriculară, iar modul Doppler permite evaluarea gradientelor transvalvulare și prezența stenozelor și a regurgitărilor valvulare. Funcția ventriculară dreaptă și presiunea estimată la nivelul arterei pulmonare pot fi cuantificate ecocardiografic, dar și prezența unor eventuale malformații congenitale.

Remodelarea cardiacă reprezintă principalul mecanism de contrabalansare a injuriei cardiace. În ICFEP remodelarea presupune creșterea grosimii peretelui cardiac prin hipertrofie si depunere de colagen însemnând o hipertrofie concentrică a VS. Dacă masa efectivă cardiacă nu crește, dar peretele cardiac este mai gros, semnifică doar remodelare concentrică. Remodelarea concentrică este la început un mecanism compensator, 35% din pacienții cu ICFEP având hipertrofie concentrică. Hipertrofia concentrică a VS se asociază cu un prognostic mai prost.

Afectarea structurală cardiacă dovedită prin măsurători ecocardiografice poate identifica câteva elemente patologice sugestive pentru tot spectrul de IC:[9-11]

- Volumul atrial stâng indexat > 34 mL/m$^{2;}$
- Diametrul atrial stâng ≥ 3,8 cm;
- Lungimea atriului stâng ≥ 5,0 cm;
- Aria atriului stâng ≥ 20 cm^2;
- Volumul atrial stâng ≥ 55 mL;
- Septul interventricular ≥ 1,1 cm;
- Peretele posterior al VS ≥ 1,1cm;
- Masa ventriculară stânga indexată ≥ 115 g/m^2 la ♂ și ≥ 95 g/m^2 la ♀;
- Raport E/e' (perete lateral și septal) ≥ 10;
- e' (lateral și septal) < 9cm/s.

28.2.5.4 Peptidele natriuretice

Peptidele natriuretice sunt recomandate ca prim test diagnostic la pacienții suspectați a avea IC pentru excluderea acesteia. O valoare normală nu exclude diagnosticul de IC. Pacienții obezi având un nivel disproporționat de mic al acestora, dar un nivel crescut este sugestiv pentru IC. Nivele peste >35 pg/mL ale BNP și peste 125 pg/mL ale NT-proBNP sunt considerate valori limită, cu mențiunea că există o serie de patologii care pot influența nivelele acestor enzime. Vârsta înaintată, boala renală cronică, anemia, obezitatea, boala hepatică cronică, pot influența nivelul acestor enzime. De menționat este faptul că nivelele diagnostice sunt mai mici în IC cronică decât în cazul unei decompensări acute sau prezentării directe ca prim episod.

28.2.5.5. Coronarografia

Investigația invazivă de elecție, coronarografia, are indicație de clasa IB în ultimul ghid ESC la pacienții cu IC, fiind recomandată la pacienții cu angină care au tratament farmacologic sau prezintă aritmii ventriculare, cât și la pacienții cu ICFER și probabilitate intermediară și mare pre-test a bolii coronariene aterosclerotice (indicație IIb).

28.2.6.Tratament

28.2.6.1 Măsuri nefarmacologice generale

Principala măsură o reprezintă restricția sodată, fiind recomandat un consum zilnic care să nu depășească 2-3 g sodiu/zi. Restricția lichidiană < 2L/zi apă poate fi utilizată în cazul pacienților cu hiponatremie (Na+ <130mEq/L) și la cei cu control volemic slab.

Exercițiul aerobic cu antrenament la efort a arătat beneficii suplimentare în privința supraviețuirii, evidențiat prin meta analize multiple, deoarece reduce remodelarea ventriculară aberantă. Trebuie menționat că antrenamentul la efort trebuie efectuat în perioadele stabile ale bolii, nefiind recomandat în timpul decompensărilor.

De asemenea, administrarea de acid eicosapentaenoic (componentă a complexului omega 3) a arătat o reducere modestă, dar semnificativă, a morbi-mortalității prin IC, nivelul lui plasmatic fiind invers proporțional cu riscul de dezvoltare a IC.

28.2.6.2 Măsuri terapeutice medicamentoase

IECA au fost prima clasă de medicamente utilizate în tratamentul ICFER care au arătat beneficii, reprezentanții clasei fiind lisinopril, enalapril, ramipril și trandolapril, de preferat de inițiat la doze mici și titrați până la dozele maxime. Efectele lor în IC cuprind creșterea pragului de efort, reducerea simptomatologiei, iar pe termen lung îmbunătățesc supraviețuirea și scad numărul de spitalizări. De cele mai multe ori este necesară inițierea lor la doze terapeutice mici sau intermediare datorită riscului crescut, în principal de scădere a tensiunii arteriale, dar și a altor evenimente adverse, de exemplu hiperpotasemia, hipopotasemie, leziune renală acută.

Beta-blocantele reprezintă a doua clasă de medicamente care de asemenea au arătat reducerea morbi-mortalității și de obicei sunt inițiați împreună cu IECA. Reprezentații clasei cu indicație în ICFER sunt bisoprolol, carvedilol, succinat de metoprolol și nebivolol, de asemenea titrați la dozele maxim tolerate.

Spironolactona și eplerenona sunt antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi cu indicație de administrare în ICFER. MRA reduc riscul de spitalizare și ameliorează simptomatologia. Asociat blocării efectului aldosteronului, spironolactona interferă și cu alți hormoni steroizi (cortizol și hormoni androgeni), având ca efect advers ginecomastia. Eplerenona prezintă o specificitate mai mare pentru aldosteron și de aceea este preferată în situații de ginecomastie.[12]

Contraindicațiile sunt reacțiile alergice la medicament, iar precauțiile tratamentului cu MRA sunt asemănătoare cu cele ale IECA/BRA, cu mențiunea că o medicație concomitentă cu inhibitori de

CYP3A4 (de exemplu itraconazol, ketoconazol, ritonavir), necesită o monitorizare mai atenta a nivelului de K^+.[13]

Inhibitorii de neprilisină trebuie menționat că au indicație de inițiere ca prima opțiune la pacienții simptomatici, deși se află în terapie medicală optimală, studiul PARADIGM-HF[13] relevând o reducere a mortalității cu 16% la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan față de cei cu doar cu enalapril, cât și o reducere a spitalizărilor cu 21%. Inițierea acestei terapii se face la pacienți care sunt deja sub tratament cu IECA, după perioadă de întrerupere de aproximativ 36h a tratamentului preexistent cu IECA, pentru a reduce riscul de angioedem. La pacienții IECA-naivi, sacubitril/valsartan poate fi inițiat cu indicație de clasa IB.

Ultima clasa de medicamente care și-a obținut statutul de medicație indispensabila în tratamentul ICFEr îl reprezintă inhibitorii de SGLT2. Aceasta clasa acționează la nivel renal, în tubul contort proximal al nefronului, blocând un cotransportor de Na^+/glucoză din porțiunea lumenală a celulelor tubulare.

Dapagliflozina a fost utilizată în studiul DAPA-HF, care a urmărit pacienți cu ICFER și clearence de creatinina > 30 mL/min, observând o reducere cu 26% a endpointului combinat de mortalitatea cardiovasculară și spitalizări pentru decompensări ale IC, reducând concomitent și mortalitatea de orice cauză. De asemenea, s-a observat o îmbunătățire a calității vieții, a capacității de efort si o reducere a scăderii ratei de filtrare glomerulare, toate aceste efecte fiind observate de la început indiferent de prezența sau absența diabetului zaharat și de nivelul HbA1c.[14]

In studiul Emperor-HF, empagliflozina a evidențiat o reducere cu 25% a decesului de cauza cardiovasculară și a spitalizărilor la pacienți cu ICFER cu FEVS < 40% aflați în clasa funcțională NYHA II-IV, cu mențiunea că studiul a inclus pacienți cu RFG >20 mL/min.[15]

Diureticele de ansă sunt recomandate pentru a reduce semnele și/sau simptomele congestiei la pacienții cu ICFER. O meta-analiză a arătat că la pacienții cu ICFER, diureticele de ansă și tiazidice par să reducă riscul de deces și agravarea IC în comparație cu un placebo. Diureticele de ansă produc o diureză mai intensă și mai scurtă decât tiazidele, deși acționează sinergic (blocarea nefronică secvențială), iar combinația poate fi utilizată pentru tratarea rezistenței la diuretice. Cu toate acestea, efectele adverse sunt mai probabile și aceste combinații trebuie folosit numai cu grijă. De notat, ARNI, MRA și SGLT2 inhibitorii pot avea și proprietăți diuretice. Scopul terapiei diuretice este atingerea și menținerea euvolemiei cu cea mai mică doză de diuretic. Pacienții trebuie instruiți să își ajusteze singuri doza de diuretic, pe baza monitorizării simptomelor/semnelor de congestie și zilnic măsurători de greutate.

Ivabradina este rezervată pacienților care au o frecvență cardiacă de baza > 70 bpm, în ritm sinusal și au în tratament o doză maxim tolerată de beta blocant la care nu obține o FC < 70 bpm.

Digoxina poate fi luată în considerare la pacienții cu ICFER în ritm sinusal pentru a reduce, riscul de spitalizare, deși efectul acesteia la bolnavii tratați cu beta-blocante nu a fost testat. În studiul DIG, efectul general asupra mortalității cu digoxină a fost neutru. La pacienții cu fibrilație atrială, digoxina poate fi utilizată pentru controlul frecvenței ventriculare, deși există studii conflictuale, unele sugerând efecte nefavorabile, iar altele cu rezultate favorabile, ghidul ESC menținând o clasa IIb de recomandare a digoxinei.

Stimulatorul solubil de guanilat ciclaza, vericiguat, se utilizează la pacienții cu IC agravată, ca tratament optimal pentru reducerea spitalizărilor (indicație de clasa IIb), deși nu a arătat o reducere a mortalității globale, decât cea a mortalității de cauza cardiovasculara.

Tabelul 28.2.6.2.1 Tratamentul medicametos al IC

Clasa medicamente	Medicamente	Doza uzuală sau inițială	Doza maxima	Posologie
Betablocante	Bisoprolol	1,25-2,5 mg	10 mg	Odată pe zi
	Carvedilol	3,125-12,5 mg	25-50 mg	Două ori pe zi
	Metoprolol (succinat)	12,5-50 mg	100-200 mg	Odată/două ori pe zi
	Nebivolol	1,25-5 mg	10 mg	Odată pe zi
IECA	Captopril	5 mg	50 mg	Trei ori pe zi
	Enalapril	2,5-5 mg	10-20 mg	Două ori pe zi
	Lisinopril	2,5 mg	20 mg	Odată pe zi
	Quinalapril	5 mg	80 mg	Odată pe zi
	Ramipril	2,5 mg	10 mg	Odată/doua ori pe zi
	Trandolapril	0,5 mg	4 mg	Odată pe zi
	Perindopril	5 mg	10 mg	Odată pe zi
Blocanți ai receptorilor de AT II	Candesartan	8 mg	32 mg	Odată pe zi
	Losartan	25 mg	150 mg	Odată pe zi
	Valsartan	40 mg	160 mg	Odată/două ori pe zi
ARNI	Sacubitril/valsartan	24/26 mg	94/103 mg	Două ori pe zi **titrare la 2 săptămâni prin doza intermediara de 49/51 mg*
Inhibitori SGLT2	Dapagliflozin	10 mg		Odata pe zi
	Empagliflozin	10 mg		Odata pe zi
Blocanți ai receptorilor de mineralocorticoizi	Spironolactonă	25 mg	50-100 mg	Odată/două ori pe zi
	Eplerenonă	25 mg	50 mg	Odată pe zi
Digitalice	Digoxin	0,125 mg	0,25 mg	Odată pe zi ** este necesara administrarea cu pauze*
Diuretice de ansă	Furosemid	20-40 mg	Până la 500 mg	Fracționat în prize multiple în funcție de diureză
	Torasemid	10-20 mg	50-100 mg	Fracționat în prize multiple în funcție de diureză
	Bumetanid	0,5-1 mg	2-5 mg	Fracționat în prize multiple în funcție de diureză
Blocante ale canalelor „if”	Ivabradină	5 mg	7,5 mg	Două ori pe zi
Stimulator solubil de guanilat ciclază	Vericiguat	2,5 mg	10 mg	Odată pe zi **doza se dublează la 2 săptămâni*

Boala cardiacă avansată sau complicată de anumite comorbidități beneficiază astăzi de o serie de măsuri ce pot îmbunătăți considerabil prognosticul și calitatea vieții, cel puțin o perioadă de timp.

Corectarea chirurgicală în fereastră terapeutică a potențialelor patologii corectabile este necesară. Procedurile intervenționale și chirurgicale de corectare a bolii cardiace ischemice (proceduri percutane sau operații de by-pass), a valvulopatiilor congenitale și degenerative, a defectelor congenitale, sunt utile și cresc rata de supraviețuire.

Implantul de defibrilator-cardioverter (ICD) și aparate de resincronizare (CRT) se folosește la o anumită categorie de pacienți, în special la cei care au avut deja un eveniment aritmic cu instabilitate hemodinamică și care au o supraviețuire estimată de peste 1 an, deoarece o proporție importantă de decese apare spontan la pacienți cu simptomatologie minoră.

Tratamentul IC este similar atât la diabetici cât și non-diabetici, dar medicația antidiabetică diferă ca efecte la cei cu IC, fiind necesară administrarea unei medicații care reduce morbi-mortalitatea, precum inhibitorii de SGLT2 prezentați anterior. Studiile desfășurate până în acest moment au arătat că reprezentanții acestei clase au indicație de clasa I.[16]

Metforminul este considerat a fi sigur în IC, dar rata de filtrare glomerulară < 30 mL/min și insuficiența hepatică reprezintă un risc de apariție a acidozei lactice.

Inhibitorii de dipeptidil peptidaza-4, nu prezintă recomandări de administrare pentru reducerea riscului la pacienții diabetici cu IC, deoarece anumite studii au arătat rezultate diferite. Saxagliptina s-a asociat cu o creștere a spitalizărilor, iar meta analizele au arătat un efect neutru al acestei clase în IC.[17]

Analogii de glucagon s-au dovedit a avea efect în reducerea evenimentelor adverse cardiovasculare post infarct, accident vascular cerebral și mortalitate de cauză cardiovasculară, dar în IC efectele rămân de asemenea discutabile.

Insulina are efecte de retenție hidro-salină și necesită administrare cu precauție la pacienții cu diabet de tip 2, utilizarea ei fiind asociată cu un risc mai mare de evenimente adverse.

Derivații de sulfoniluree și glitazonele au contraindicație în IC, deoarece cresc riscul de agravare și cresc numărul de spitalizări.

Bibliografie:

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in Circulation. 2022;145(18):e1033] [published correction appears in Circulation. 2022;146(13):e185]. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032.
2. McDonagh TA, Metra M, M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in Eur Heart J. 2021]. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726.
3. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, et al. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2018;6:678–685.
4. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, et al. Heart failure with preserved, border-line, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes. *J Am Coll Cardiol*.2017;70:2476–2486.
5. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of theUniversal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Associaton of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:352380
6. Mant J, Doust J, Roalfe A, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009;13:1207, iii.
7. Patel RB, Vaduganathan M, Shah SJ, Butler J. Atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction: insights into mechanisms and therapeutics. Pharmacol Ther. 2016 [Epub ahead of print] [PubMed] [Google Scholar]
8. Mueller-Lenke N, Rudez J, Staub D et al. Use of Chest Radiography in the Emergency Diagnosis of Acute Congestive Heart Failure. Heart. 2006;92(5):695-6. doi:10.1136/hrt.2005.074583

9. Galderisi M, Lancellotti P, Donal E, et al. European multicentre validation study of the accuracy of E/e' ratio in estimating invasive left ventricular filling pressure: EURO-FILLING study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2014;15(7):810-816. doi:10.1093/ehjci/jeu022
10. Lim TK, Ashrafian H, Dwivedi G, Collinson PO, Senior R. Increased left atrial volume index is an independent predictor of raised serum natriuretic peptide in patients with suspected heart failure but normal left ventricular ejection fraction: Implication for diagnosis of diastolic heart failure. Eur J Heart Fail. 2006;8(1):38-45. doi:10.1016/j.ejheart.2005.05.008
11. Hiemstra YL, Debonnaire P, Bootsma M, et al. Global Longitudinal Strain and Left Atrial Volume Index Provide Incremental Prognostic Value in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. Circ Cardiovasc Imaging. 2017;10(7):e005706. doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.005706
12. McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B, EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011;364:1121
13. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077
14. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Belohlavek J, Bo¨hm M, Chiang C-E, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozdz J, Dukat A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjo¨strand M, Langkilde AM, DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019;381:19952008
15. Butler J, Anker SD, Filippatos G, Khan MS, Ferreira JP, Pocock SJ, Giannetti N, Januzzi JL, Pina IL, Lam CSP, Ponikowski P, Sattar N, Verma S, Brueckmann M, Jamal W, Vedin O, Peil B, Zeller C, Zannad F, Packer M, EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. Eur Heart J 2021;42:12031212
16. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS, DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019;380:347357.
17. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, Kober L, Petrie MC, McMurray JJV. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:776785.

Secțiunea 29. Obezitatea și Diabetul

Capitolul 29.1. Interrelație

Adriana Rusu

29.1.1. Obezitatea și diabetul zaharat tip 2

Obezitatea reprezintă cel mai important factor de risc modificabil pentru diabetul zaharat (DZ) tip 2, iar riscul crește în paralel cu creșterea valorii indicelui de masă croporală (IMC). Incidența și prevalența diabetului au crescut considerabil în ultimele decenii, iar creșterea s-a observat la toate grupele de vârstă, indiferent de sex, rasă, și nivel educațional. Însă la analiza în funcție de IMC s-a observat o creștere a prevalenței doar în grupurile cu IMC ≥30 kg/m^2 sugerând creșterea prevalenței diabetului pe fondul creșterii prevalenței obezității.[1] De asemenea 60% din persoanele cu diabet au obezitate definită ca un IMC ≥30 kg/m^2.[2] Asocierea este confirmată și de studiile epidemiologice care au arătat un risc de 7 ori mai mare de DZ tip 2 la persoanele cu obezitate comparativ cu cele normoponderale și de 3 ori mai mare la cele cu suprapondere.[3]

29.1.1.1. Mecanisme implicate în relația obezitate - DZ tip 2

29.1.1.1.1. Factori genetici și epigenetici

Atât DZ tip 2 cât și obezitatea sunt considerate boli poligenice cu multipli factori de risc genetici potențial implicați în patogeneza lor. Nu au fost identificate variante genetice care cresc concomitent riscul pentru ambele patologii. Variantele genetice asociate cu un risc crescut de obezitate (ex. gena *FTO*) pot crește riscul de DZ tip 2 prin acumularea adipozității și nu independent de aceasta.[4]

Factorii de mediu pot acționa *in utero* sau postnatal și pot determina modificări epigenetice la nivel de ADN și histone cu modularea expresiei genelor implicate în patogeneza și progresia DZ tip 2. Supraponderea sau obezitatea maternă anterior sarcinii, alimentația maternă hipercalorică, creșterea ponderală gestațională excesivă, hiperglicemia maternă sau creșterea intrauterină deficitară sunt factori epigenetici ce influențează programarea dezvoltării și funcției celulelor β la făt și ulterior creșterea riscului de obezitate și DZ tip 2 în copilărie și la vârsta adultă.[5-7] De asemenea sedentarismul și alimentația hipercalorică în cursul vieții pot induce modificări epigenetice la nivelul celulelor β asociate cu un risc crescut de DZ.[7]

29.1.1.1.2. Modificări endogene asociate acumulării de țesut adipos

Țesutul adipos reprezintă rezerva energetică majoră a organismului, esențială pentru supraviețuire când resursele alimentare sunt limitate. Când capacitatea de stocare este depășită, acumularea excesivă a țesutului adipos determină apariția unor patologii cronice, inclusiv DZ tip 2, dislipidemie aterogenă, boala steatozică hepatică asociată cu disfuncția metabolică, hipertensiune arterială, boli cardiovasculare și renale. Principalul mecanism patogenetic implicat în apariția acestor patologii este reprezentat de insulinorezistență.[8,9]

Principalele mecanisme implicate în relația adipozitate-insulinorezistență-DZ tip 2 sunt reprezentate de:[10,11]

- Acumularea ectopică a țesutului adipos;
- Disfuncția țesutului adipos;
- Inflamația subclinică cronică.

Acumularea ectopică a țesutului adipos. Riscul nu este uniform la același grad de obezitate și distribuția țesutului adipos modifică riscul de disfuncție metabolică; acumularea adipozității la nivel visceral (intraabdominal, perirenal, precum și ectopic la nivel hepatic, intramiocelular, și la nivel

pancreatic) se asociază cu un risc mai mare de DZ tip 2 comparativ cu acumularea de tip gluteofemural a adipozității, datorită insulinorezistenței.[12,13] Acumularea intrahepatică a trigliceridelor induce insulinorezistență hepatică, cu creșterea producției hepatice de glucoză, reducerea glicogenogenezei și hiperglicemie consecutivă.[9]

Disfuncția țesutului adipos și inflamația cronică. Pe lângă rolul de stocare a trigliceridelor, țesutul adipos îndeplinește și funcții endocrine secretând hormoni peptidici, cytokine, și fracțiuni lipidice ce modulează homeostazia glucozei, homeostazia lipidică și comportamentul alimentar. În cazul unui aport caloric crescut comparativ cu cheltuiala energetică, țesutul adipos se extinde prin hiperplazie și hipertrofie. Capacitatea de expansiune este limitată și depinde de remodelarea extracelulară, urmată de angiogeneză. Adipocitele eliberează factori pro-angiogenici și pro-inflamatori precum TNFα, IL6, ICAM1, VCAM1, care accentuează inflamația prin activarea și recrutarea macrofagelor.[9] Inflamația, hipoxia secundară angiogenezei inadecvate, fibroza locală și lipoliza accentuată de supraîncărcarea cu lipide a adipocitelor generează insulinorezistență la nivelul țesutului adipos și accentuează disfuncția acestui țesut. Consecințele nu sunt limitate la nivelul țesutului adipos; lipoliza accentuată, cu creșterea nivelului plasmatic al acizilor grași liberi, citokinele proinflamatorii și secreția inadecvată de adipokine (reducerea adiponectinei, rezistență la acțiunea leptinei) accentuează acumularea ectopică a țesutului adipos și insulinorezistența hepatică și la nivelul musculaturii scheletice.[9,14]

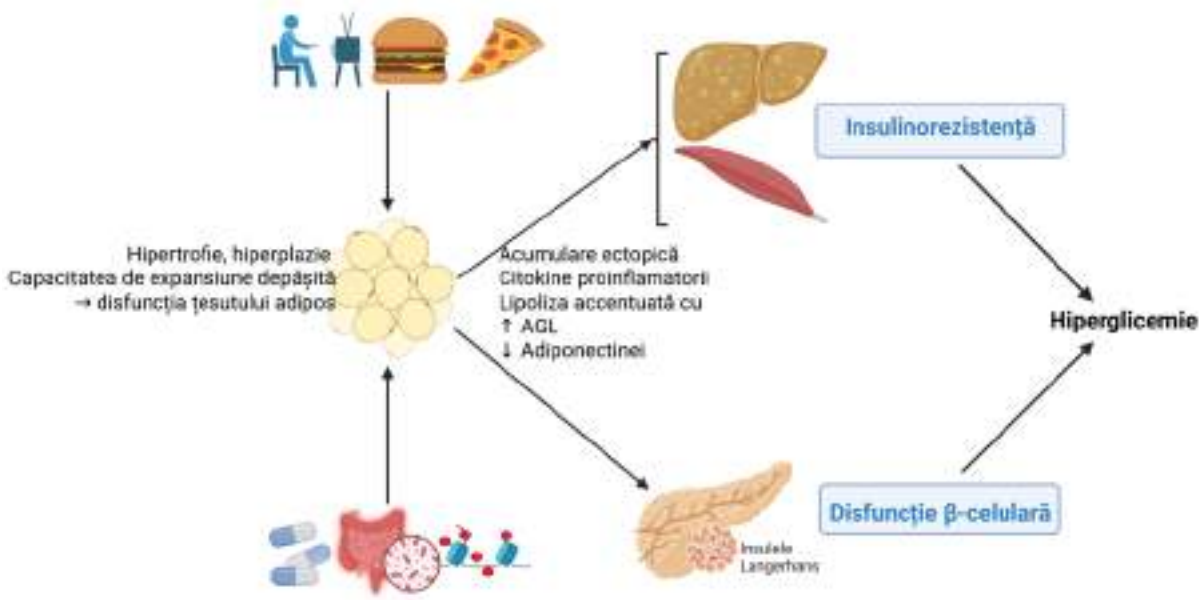


Figura 29.1.1. Principalele mecanisme implicate în relația obezitate – DZ tip 2
AGL = acizi grași liberi

29.1.1.1.3. Insuficiența β-celulară

DZ tip 2 este caracterizat atât de insulinorezistență cât și de insuficiență β-celulară, iar obezitatea joacă un rol important atât în apariția cât și în perpetuarea acesteia din urmă. Tranziția de la obezitate cu insulinorezistență la DZ tip 2 este corelată cu reducerea funcției celulelor β și a secreției postprandiale a insulinei.[11] Creșterea nivelului plasmatic al acizilor grași liberi, citokinele proinflamatorii, reducerea secreției adiponectinei și acumularea ectopică a țesutului adipos, induc deficit insulino-secretor prin accentuarea disfuncției β-celulare și reducerea masei β-celulare [9,14] Adițional, acumularea de lipide și hiperglicemia induc gluco- și lipotoxicitate, care exacerbează insulinorezistența și epuizează celulele β. Prin accentuarea stresului oxidativ rezultă creșterea apoptozei β-celulare cu reducerea masei acestor celule.[11,13]

29.1.1.1.4. Microbiomul intestinal

Microbiomul intestinal, prin intermediul axulului microbiom-intestin-creier este implicat în reglarea balanței energetice, acumularea adipozității și controlul apetitului, iar perturbări ale acestui ax au fost asociate obezității și DZ tip 2.[15] Reducerea diversității microbiomului intestinal și creșterea permeabilității barierei intestinale pentru endotoxine produse de bacteriile acestui microbiom au fost asociate cu creșterea IMC, a inflamației sistemice, a insulinorezistenței, glicemiei și riscului de DZ tip 2.[16] De asemenea alterarea diversității microbiomului intestinal a fost asociată cu reducerea producției de acizi grași cu lanț scurt și acizi biliari, reducere ce asociază scăderea producției de hormoni gastro-intestinali implicați în reglarea homeostaziei energetice și glucidice (GLP-1, GIP, PYY, CKK).[11]

29.1.1.1.5. Farmacoterapia

DZ tip 2 poate determina apariția obezității sau obezitatea poate fi exacerbată prin farmacoterapia utilizată pentru tratamentul diabetului sau a complicațiilor cronice ale acestuia.[17] Principalele clase terapeutice utilizate de către pacienții cu diabet și care au fost asociate cu creștere ponderală sunt redate în tabelul 29.1.1.

Tabel 29.1.1. Principalele clase terapeutice asociate cu creșterea ponderală în cazul pacienților cu diabet și mecanismele implicate[17]

Clasa terapeutică	Mecanism de acțiune implicat în creșterea ponderală
Insulina	Insulinorezistență centrală cu reducerea sațietății; creșterea ingestiei alimentare pentru prevenirea episoadelor de hipoglicemie
Sulfonilureice	Creșterea secreției de insulină independent de ingestia alimentară
Tiazolidindione	Activarea PPARγ cu modificarea diferențierii adipocitelor și retenție hidrică (reducerea excreției renale de sodiu și creșterea permeabilității vasculare)
Terapii pentru durerea neuropată (pregabalin, gabapentin, carbamazepină)	Alterarea circuitului hipotalamic GABAergic implicat în controlul ingestiei alimentare, disfuncție β-celulară

PPAR = peroxisome proliferator–activated receptors; GABA = acidul gama-aminobutiric

29.1.2. Obezitatea și diabetul zaharat tip 1

Considerat până recent o patologie caracteristică persoanelor normoponderale, DZ tip 1 este tot mai frecvent asociat obezității. Prevalența obezității și supraponderii în rândul persoanelor cu DZ tip 1 a egalat prevalența supraponderii și obezității în populația generală.[18] Pe fondul creșterii prevalenței și obezității la nivel global, studiile epidemiologice au demonstrat creșterea riscului de DZ tip 1 la adolescenții cu obezitate; fiecare creștere cu 1 deviație standard a IMC crește cu 25% riscul de DZ tip 1.[19,20] În cazul persoanelor la risc pentru DZ tip 1 acumularea adipozității accelerează pierderea β-celulară și poate contribui la apariția gluco- și lipotoxicității la nivelul insulelor Langherhans și accelerarea apoptozei celulelor β.[21,22] Adițional obezitatea prin disfuncția țesutului adipos, modificări hormonale și alterarea microbiomului intestinal favorizează instalarea inflamației sistemice ce acționează sinergic cu hiperglicemia pentru a produce accentuarea riscului de complicații cronice macrovasculare asociate DZ tip 1.[20]

Factorii implicați în creșterea ponderală la acești pacienți sunt reprezentați de:[20]

- Mediul obezogen cu disponibilitate crescută de alimente hipercalorice, ultraprocestate și favorizarea sedentarismului și a alimentației hedonice;
- Hiperinsulinizarea;
- Evitarea hipoglicemiilor;
- Modificări hormonale: glucagon, amilină;
- Factori genetici (ex. variante ale genei *FTO*);

- Factori psihologici (depresie, tulburări de comportament alimentar);
- Disparități socioeconomice (educație, venituri);
- Terapia comorbidităților (a se vedea tabelul 29.1.1.).

Bibliografie:

1. Menke A, Casagrande S, Geiss L, Cowie CC. Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988-2012. JAMA. 2015 Sep 8;314(10):1021–1209. doi: 10.1001/jama.2015.10029.
2. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. Lancet. 2017 Jun 3;389(10085):2239–2251. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30058-2.
3. Abdullah A, Peeters A, de Courten M, Stoelwinder J. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. Diabetes Res Clin Pract. 2010 Sep;89(3):309–319. doi: 10.1016/j.diabres.2010.04.012.
4. Lindgren CM, McCarthy MI. Mechanisms of disease: genetic insights into the etiology of type 2 diabetes and obesity. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008 Mar;4(3):156–163. doi: 10.1038/ncpendmet0723.
5. Eizirik DL, Pasquali L, Cnop M. Pancreatic β-cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure. Nat Rev Endocrinol. 2020 Jul;16(7):349–362. doi: 10.1038/s41574-020-0355-7.
6. McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. N Engl J Med. 2010 Dec 9;363(24):2339–2350. doi: 10.1056/NEJMra0906948.
7. Bernstein D, Golson ML, Kaestner KH. Epigenetic control of β-cell function and failure. Diabetes Res Clin Pract. 2017 Jan;123:24–36. doi: 10.1016/j.diabres.2016.11.009.
8. Klein S, Gastaldelli A, Yki-Järvinen H, Scherer PE. Why does obesity cause diabetes? Cell Metab. 2022 Jan 4;34(1):11–20. doi: 10.1016/j.cmet.2021.12.012.
9. Sancar G, Birkenfeld AL. The role of adipose tissue dysfunction in hepatic insulin resistance and T2D. J Endocrinol. 2024 Aug 2;262(3):e240115. doi: 10.1530/JOE-24-0115.
10. Blüher, M., Stumvoll, M. Diabetes and Obesity. In: Bonora E, DeFronzo R, editors. Diabetes Complications, Comorbidities and Related Disorders. Endocrinology. Cambridge: Springer; 2020.
11. Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, Yin X, Xu Q. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Apr 21;14:1161521. doi: 10.3389/fendo.2023.1161521.
12. Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. Int J Obes (Lond). 2010 Jun;34(6):949–959. doi: 10.1038/ijo.2009.286.
13. Finner N. Obesity and Diabetes. In: Holt RI, Flybjerg A, editors. Texbook of Diabetes, Sixth edition. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2024. P. 250–260.
14. Kahn CR, Weir GC, King GL, Moses A. Joslin's Diabetes Mellitus. 14th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
15. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, Codagnone MG, Cussotto S, Fulling C, Golubeva AV, Guzzetta KE, Jaggar M, Long-Smith CM, Lyte JM, Martin JA, Molinero-Perez A, Moloney G, Morelli E, Morillas E, O'Connor R, Cruz-Pereira JS, Peterson VL, Rea K, Ritz NL, Sherwin E, Spichak S, Teichman EM, van de Wouw M, Ventura-Silva AP, Wallace-Fitzsimons SE, Hyland N, Clarke G, Dinan TG. The Microbiota-Gut-Brain Axis. Physiol Rev. 2019 Oct 1;99(4):1877–2013. doi: 10.1152/physrev.00018.2018.
16. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, Almeida M, Arumugam M, Batto JM, Kennedy S, Leonard P, Li J, Burgdorf K, Grarup N, Jørgensen T, Brandslund I, Nielsen HB, Juncker AS, Bertalan M, Levenez F, Pons N, Rasmussen S, Sunagawa S, Tap J, Tims S, Zoetendal EG,

Brunak S, Clément K, Doré J, Kleerebezem M, Kristiansen K, Renault P, Sicheritz-Ponten T, de Vos WM, Zucker JD, Raes J, Hansen T; MetaHIT consortium; Bork P, Wang J, Ehrlich SD, Pedersen O. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. Nature. 2013 Aug 29;500(7464):541–546. doi: 10.1038/nature12506.
17. Anekwe CV, Ahn YJ, Bajaj SS, Stanford FC. Pharmacotherapy causing weight gain and metabolic alteration in those with obesity and obesity-related conditions: A review. Ann N Y Acad Sci. 2024 Mar;1533(1):145–155. doi: 10.1111/nyas.15112.
18. Fang M, Jeon Y, Echouffo-Tcheugui JB, Selvin E. Prevalence and management of obesity in US adults with type 1 diabetes. Annals Intern Med. 2023 Mar;176:427–429. doi: 10.7326/M22-3078.
19. Zucker I, Zloof Y, Bardugo A, Tsur AM, Lutski M, Cohen Y, Cukierman-Yaffe T, Minsky N, Derazne E, Tzur D, Melzer Cohen C, Pinhas-Hamiel O, Chodick G, Raz I, Afek A, Gerstein HC, Tirosh A, Twig G. Obesity in late adolescence and incident type 1 diabetes in young adulthood. Diabetologia. 2022 Sep;65:1473–1482. doi: 10.1007/s00125-022-05722-5.
20. Kueh MTW, Chew NWS, Al-Ozairi E, le Roux CW. The emergence of obesity in type 1 diabetes. Int J Obes (Lond). 2024 Mar;48(3):289–301. doi: 10.1038/s41366-023-01429-8.
21. Kurpiewska E, Ciężki S, Jamiołkowska-Sztabkowska M, Polkowska A, Starosz A, Grubczak K, Moniuszko M, Bossowski A, Głowińska-Olszewska B. Excessive BMI is associated with higher C-peptide level at recognition but also with its greater loss in two years clinical observation in children with new onset type 1 diabetes. Front Immunol. 2023 Apr 27;14:1176403. doi: 10.3389/fimmu.2023.1176403.
22. Wilkin T. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between type I and type II diabetes. Diabetologia. 2001 Jul;44:914–922. doi: 10.1007/s001250100548.

Capitolul 29.2. Managementul obezității la pacienții cu diabet

Adriana Rusu

29.2.1. Obiectivele ponderale

DZ poate determina creștere ponderală, iar obezitatea poate accentua hiperglicemia. Astfel, se creează un cerc vicios care contribuie la progresia DZ și apariția complicațiilor sale cronice. Din acest motiv, în cazul persoanelor cu diabet și obezitate, se recomandă includerea între obiectivele primare atât a obiectivelor glicemice, cât și a celor ponderale.[1]

Obiectivele ponderale vor fi individualizate și stabilite de comun acord cu pacientul. O scădere ponderală de 3-7% din greutatea corporală inițială ameliorează controlul glicemic (reducere a HbA1c cu 0,3-1,2%), tensiunea arterială (TA) și profilul lipidic.[1] O scădere ponderală de >10% se asociază cu beneficii suplimentare, inclusiv posibila remisie a DZ tip 2, ameliorarea pe termen lung a riscului de morbiditate și mortalitate cardiovasculară și a calității vieții.[1,2] Obiectivele de scădere ponderală sunt similare în DZ tip 1 și tip 2, însă dovezile disponibile privind recomandările și beneficiile pentru DZ tip 1 sunt limitate.[3]

Studiul LookAhead (Action for Health in Diabetes) a confirmat fezabilitatea scăderii ponderale și menținerea pe termen lung a noii greutăți în cazul persoanelor cu DZ tip 2. La 8 ani de la includerea în studiu, jumătate dintre participanții din grupul de intervenție intensivă de modificare a stilului de viață au pierdut ≥5% din greutatea inițială, iar 1/3 au pierdut ≥10% din greutatea inițială ceea ce a permis reducerea terapiei hipoglicemiante, hipotensoare și hipolipemiante.[4]

29.2.2. Remisia DZ tip 2

Remisia DZ tip 2 este posibilă prin management ponderal, însă trebuie reținut că este temporară și nu vorbim de vindecarea diabetului. Conform consensului din 2021 remisia diabetului este definită ca menținerea HbA1c <6,5% pentru minim 3 luni consecutive fără continuarea terapiei hipoglicemiante.[5]

Observațiile inițiale privind remisia DZ s-au bazat pe rapoarte de caz și studii observaționale post chirurgie bariatrică și pe studii de mică amploare care au investigat efectul dietelor foarte hipocalorice. Mai recent, studiul DiRECT, care a înrolat 298 adulți cu DZ tip 2 fără insulinoterapie, cu o durată a diabetului de maxim 6 ani și cu un IMC de 27-45 kg/m^2 randomizați fie pe o dietă foarte hipocalorică (intervenție; formulă 825-853 kcal/zi pentru 3-5 luni), fie pe abordarea standard (control) a arătat că, la 12 luni, 24% din grupul de intervenție atinsese o scădere ponderală de ≥15 kg și 46% prezentau remisia DZ tip 2.[6] O treime din participanți și-au menținut remisia DZ la 2 ani în paralel cu menținerea scăderii ponderale.[7]

Atingerea obiectivelor terapeutice presupune un management structurat și complex, care va include **terapia, educația, monitorizarea și evaluarea periodică** (acronimul TEME).[8]

29.2.3. Terapia obezității la persoanele cu diabet - particularități

Intervenția pentru scăderea ponderală la persoanele cu diabet va fi individualizată și cuprinde:[1]

- Optimizarea stilului de viață: intervenții nutriționale, activitate fizică și intervențiile comportamentale;
- Farmacoterapie;
- Chirurgie bariatrică.

29.2.3.1. Intervenții nutriționale

Aportul caloric va fi adaptat astfel încât să se favorizeze atingerea și menținerea unei greutăți optime. Se recomandă un deficit caloric de 500-750 kcal/zi față de necesarul energetic calculat pentru menținerea greutății actuale, cu menținerea concomitentă a unei alimentații sănătoase.[1] Această restricție calorică facilitează scăderea ponderală, menținerea greutății obținute și prevenirea recâștigului ponderal.[9]

Nu există un plan alimentar ideal sau un aport optim de macronutrienți care să fie recomandat tuturor pacienților cu DZ și obezitate.[2,9] Sunt disponibile multiple modele alimentare care rezultă în restricție calorică. S-au dovedit eficiente și intervenții nutriționale în care s-a limitat consumul de alimente ultra procesate, reducerea porțiilor, sau utilizarea de formule înlocuitoare de masă.[1,9] Importantă este recomandarea unei diete individualizate care conține alimente bogate în nutrienți, cum ar fi legumele, fructele, laptele, sursele slabe de proteine (inclusiv sursele vegetale, precum și carnea slabă, peștele și păsările de curte), semințele și cerealele integrale.[1,9] Recomandările individualizate vor fi bazate pe prezența și tipul comorbidităților, statusul economic, educație, preferințe, particularități personale și culturale care influențează comportamentul alimentar și activitatea fizică.[1]

Dietele foarte hipocalorice, de 800-1000 kcal/zi, bogate în surse de proteine și cu formule înlocuitoare de masă pot determina o scădere ponderală inițială mai importantă și mai rapidă comparativ cu dietele moderat hipocalorice.[1] Însă, astfel de diete ar trebui prescrise pe perioade scurte de timp (maxim 3 luni), cu monitorizare atentă datorită riscului de complicații (diselectrolitemii, aritmii cardiace).[1] Indicații posibile ale acestor diete sunt scăderea rapidă în greutate sau ameliorarea echilibrului glicemic înainte de o intervenție chirurgicală.[1]

29.2.3.2. Activitatea fizică

Se aplică aceleași recomandări ca și în cazul pacienților cu DZ la care nu se dorește scăderea ponderală:[2]

- Activitate fizică aerobă: ≥150 min activitate fizică moderat-intensă/săptămână (minim 3 zile) sau ≥75 min activitate fizică intensă sau de tip interval/săptămână pentru tineri antrenați;
- 2-3 sesiuni de activitate fizică de rezistență/săptămână în zile neconsecutive;
- Combinație între activitatea fizică aerobă și de rezistență în majoritatea zilelor.

Se recomandă evaluare înainte de recomandarea activității fizice în cazul pacienților cu retinopatie diabetică moderată sau severă, boală cronică de rinichi, neuropatie diabetică periferică, insuficiență cardiacă decompensată sau istoric de hipoglicemii.[2] Pacienții tratați cu insulină sau sulfonilureice trebuie educați privind riscul, simptomele și tratamentul hipoglicemiei înaintea inițierii unui program de activitate fizică.[2]

29.2.3.3. Farmacoterapia în DZ tip 2 cu obezitate

Alegerea medicației hipoglicemiante în DZ tip 2 trebuie să ia în considerare atât efectele pe controlul glicemic, cât și efectele ponderale, astfel că ar trebui alese cu prioritate clase terapeutice cu efect de reducere a greutății corporale: agoniști receptor/analog GLP-1, agoniști duali ai receptorilor GIP și GLP-1 sau inhibitori SGLT-2. În tabelul 29.2.1. sunt prezentate aceste clase terapeutice. Pentru detalii privind indicații, contraindicații, doze și reacții adverse a se vedea capitolul 18.

Tabel 29.2.1. Medicația hipoglicemiantă cu efect de scădere a greutății corporale[10-16]

Clasa terapeutică	Reprezentanți (mod de administrare)	Mecanism de acțiune
Agoniști receptor/Analog GLP-1	Liraglutida (s.c., BID) Dulaglutida (s.c., BID) Semaglutida (s.c., QW) Semaglutida (p.o., QD)	• Stimularea dependentă de glucoză a secreției de insulină și inhibarea secreției de glucagon;

		• Întârzierea evacuării gastrice, inducerea sațietății prin acțiune la nivel cerebral și reducerea aportului alimentar.
Agonist dual al receptorilor GIP și GLP-1	Tirzepatida (s.c., QW)	• Stimularea dependentă de glucoză a secreției de insulină și inhibarea secreției de glucagon; • Ameliorarea sensibilității la insulină; • Întârzierea evacuării gastrice.
Inhibitori SGLT-2	Empagliflozina (p.o., QD) Dapagliflozina (p.o., QD)	• Blocarea reabsorbției glucozei la nivelul tubilor proximali și excreția glucozei în urină; • Mecanismul de acțiune este dependent de nivelul glicemiei și independent de secreția de insulină; • Natriureză moderată, diureză osmotică.

p.o. = per os; s.c. = subcutanat; BID = bis in die (de două ori pe zi); QD = quaque die (o dată pe zi) ; QW = o dată pe săptămână

Semaglutida, un analog uman al GLP-1, a fost studiat extensiv atât privind eficiența hipoglicemiantă, cât și efectul de scădere ponderală. În programul PIONEER, semaglutida orală (3, 7 și 14 mg) în monoterapie sau asociată altor terapii hipoglicemiante a determinat reducerea semnificativă a greutății corporale (până la -4,4 kg la sfârșitul a 52 săptămâni) vs. placebo sau comparator activ (empagliflozin, sitaglipitin, liraglutidă).[17] Studiile clinice au arătat că agonistul dual al receptorilor GIP și GLP-1, tirzepatida, este superior GLP-1 în inducerea scăderii ponderale la pacienții cu obezitate. O meta-analiză a studiilor randomizate cu tirzepatidă, ce a inclus și 3 studii în care comparatorul a fost GLP-1 a arătat că tirzepatida 10 mg și 15 mg este superioară agoniștilor de receptor de GLP-1 în inducerea unei scăderi ponderale de minim 10% din greutatea corporală, cu o scădere ponderală adițională de -1 până la -1,42 kg.[18] Pentru inhibitorii SGLT-2 sunt disponibile câteva meta-analize care au inclus studii ce au înrolat pacienți cu DZ tip 2 și care au arătat o reducere ponderală de 1,5-2 kg, menținută pe toată durata terapiei.[19,20]

În cazul contraindicațiilor sau intoleranței pentru hipoglicemiantele prezentate mai sus, se vor alege clase terapeutice hipoglicemiante neutre pe greutatea corporală: inhibitori DPP-4 sau metformin. De asemenea, pot fi recomandate pacienților cu DZ tip 2 alte clase terapeutice utilizate în tratamentul obezității cum sunt orlistatul sau combinația bupropionă/naltrexonă. Pentru lista completă a medicamentelor, indicații, contraindicații, doze și reacții adverse a se vedea capitolul 42.

29.2.3.4. Chirurgia bariatrică sau metabolică în DZ tip 2

Este indicată în cazul pacienților cu DZ tip 2 și IMC ≥30 kg/m^2 pentru scăderea ponderală și ameliorarea echilibrului glicemic sau remisia DZ tip 2. Se recomandă a fi realizată în centre cu experiență în managementul obezității, DZ și chirurgia digestivă.[1]

Are aceleași indicații, contraindicații și consecințe ca și în cazul pacienților cu obezitate, dar fără diabet. Recomandările de monitorizare și suportul nutrițional și metabolic pe termen lung sunt de asemenea similare.[21] Se recomandă pacienților complianți la intervenția pe stilul de viață care au reușit sau nu să scadă în greutate. Contraindicațiile sunt reprezentate de absența unei perioade de management medical a obezității, imposibilitatea de a urmări pacientul pe termen lung, abuz de alcool, consum de droguri, prezența unei boli cu risc vital pe termen scurt, pacienți care nu pot să se îngrijească și nu au suport familial.[21] Complicațiile pe termen lung ale chirurgiei bariatrice includ: vărsăturile, sindromul dumping precoce și tardiv, deficitele de vitamine și minerale, hipoglicemia, litiaza biliară. Hipoglicemiile postprocedurale pot beneficia de intervenții nutriționale și ajustarea terapiei hipoglicemiante.[1,21] Frecvența monitorizării și tipul suplimentării cu vitamine și minerale variază în funcție de procedura chirurgicală.[21]

Studiile clinice au demonstrat superioritatea chirurgiei bariatrice față de terapia hipoglicemiantă și antiobezitate în scăderea ponderală și ameliorarea echilibrului glicemic la persoanele cu DZ tip 2 și obezitate, favorizând apariția remisiei DZ tip 2 la o proporție crescută dintre acești pacienți. O analiză sistematică a ratei de remisie a DZ tip 2 la 1 an după bypass gastric și gastrectomie sleeve a arătat o frecvență mai mare în rândul celor care au suferit bypass gastric (57% vs. 47%). Această proporție s-a redus la 50% și respectiv 46% la 2-5 ani post intervenție chirurgicală, sugerând creșterea glicemiilor în timp.[22] Totuși durata medie de remisiune după by-pass gastric este 8,3 ani.[23]

Pentru detalii privind indicații, tipuri de chirurgie metabolică, management postoperator, complicații și rezultate a se vedea și capitolul 43.

29.2.3.5. Farmacoterapia și chirurgia bariatrică în DZ tip 1 cu obezitate

Recomandările de farmacoterapie și chirurgie bariatrică sunt teoretic similare celor din DZ tip 2 cu obezitate, însă dovezile clinice privind eficiența sunt limitate.[3] În cazul pacienților cu DZ tip 1, agoniștii de receptor de GLP-1 sau tirzepatida nu sunt indicați ca terapie hipoglicemiantă, însă nu sunt contraindicați pentru tratamentul obezității la acești pacienți. Un studiu observațional realizat la Steno Diabetes Center în care 19 pacienți cu DZ tip 1 au primit agoniști de GLP-1 a arătat o scădere ponderală de 11% din greutatea corporală la 6 luni de la inițierea terapiei, fără efecte pe controlul glicemic și fără creșterea riscului de hipoglicemii severe.[24] De asemenea, sunt disponibile și studii observaționale cu tirzepatidă în DZ tip 1 care au arătat un efect superior semaglutidei pe scăderea ponderală fără creșterea riscului de cetoacidoză sau hipoglicemie severă. Chirurgia bariatrică poate determina scădere ponderală importantă și în cazul pacienților cu DZ tip 1. Rezultatele privind controlul glicemic post chirurgie bariatrică în DZ tip 1 sunt contradictorii, cu unele studii raportând ameliorarea, în timp ce altele nu raportează niciun beneficiu glicemic. Complicațiile posibile în aceste cazuri includ hipoglicemia severă și cetoacidoza diabetică.[27]

29.2.4. Educația și consilierea nutrițională

Presupune transmiterea către pacient a unor informații esențiale privind cântărirea regulată, alegerile alimentare, evitarea comportamentelor alimentare cu efecte negative pe starea de sănătate, activitatea fizică. Se poate realiza individual sau în grup, asistat sau nu de tehnologie și se recomandă utilizarea unei comunicări centrate pe pacient, ce utilizează un limbaj lipsit de prejudecăți și este bazată pe ascultarea activă a pacientului. O astfel de abordare permite identificarea preferințelor și convingerilor individuale, dar și a disponibilității și potențialelor bariere în fața schimbării, cu efect benefic pe rezultatele intervenției.[1,2] Detalii referitoare la programele structurate de educație în cazul pacienților cu diabet sunt oferite în capitolul 35.

29.2.5. Monitorizare și evaluare

Scăderi ponderale semnificative asociate cu reducerea HbA1c, a TA și a profilului lipidic pot fi realizate prin programe intensive de modificare a stilului de viață, cu evaluări frecvente ce permit aprecierea atingerii obiectivelor stabilite și a eventualelor bariere în atingerea acestor obiective.[9] Evaluarea va include greutatea corporală și compoziția corporală, factori nutriționali (comportament alimentar, alimente consumate, aport de nutrienți, acces la alimente), factori de risc cardiovasculari, comorbidități, calitatea vieții. Frecvența evaluărilor va fi individualizată.[28]

Bibliografie:

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S167–S180. doi: 10.2337/dc25-S008.

2. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2022 Nov 1;45(11):2753–2786. doi: 10.2337/dci22-0034.
3. Finner N. Obesity and Diabetes. In: Holt RI, Flybjerg A, editors. Texbook of Diabetes, Sixth edition. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2024. p. 250–260.
4. Look AHEAD Research Group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study. Obesity (Silver Spring). 2014 Jan;22(1):5–13. doi: 10.1002/oby.20662.
5. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, Gerstein HC, Nauck MA, Oh WK, Rothberg AE, le Roux CW, Rubino F, Schauer P, Taylor R, Twenefour D. Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2021 Aug 30;44(10):2438–2444. doi: 10.2337/dci21-0034.
6. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, Peters C, Zhyzhneuskaya S, Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, Rodrigues AM, Rehackova L, Adamson AJ, Sniehotta FF, Mathers JC, Ross HM, McIlvenna Y, Stefanetti R, Trenell M, Welsh P, Kean S, Ford I, McConnachie A, Sattar N, Taylor R. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. Lancet. 2018 Feb 10;391(10120):541–551. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33102-1.
7. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, Peters C, Zhyzhneuskaya S, Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, Rodrigues AM, Rehackova L, Adamson AJ, Sniehotta FF, Mathers JC, Ross HM, McIlvenna Y, Welsh P, Kean S, Ford I, McConnachie A, Messow CM, Sattar N, Taylor R. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 May;7(5):344–355. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30068-3.
8. Hâncu N. Strategia abordării în practică: triada îngrijirii. În: Hâncu N, Roman G, Vereșiu IA, editors. Diabetul zaharat, Nutriția și Bolile metabolice – Tratat, vol 2. Cluj-Napoca: Editura Echinox; 2010, p. 152–157.
9. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, Neumiller JJ, Nwankwo R, Verdi CL, Urbanski P, Yancy WS Jr; American Diabetes Association. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. Diabetes Care. 2013 Nov;36(11):3821–3842. doi: 10.2337/dc13-2042.
10. Victoza. Rezumatul caracteristicilor produsului. https://www.ema.europa.eu/ro/documents/product-information/victoza-epar-product-information_ro.pdf
11. Trulicity. Rezumatul caracteristicilor produsului. https://www.ema.europa.eu/ro/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_ro.pdf
12. Ozempic. Rezumatul caracteristicilor produsului. https://www.ema.europa.eu/ro/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_ro.pdf
13. Rybelsus. Rezumatul caracteristicilor produsului. https://www.ema.europa.eu/ro/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_ro.pdf

14. Wegovy. Rezumatul caracteristicilor produsului. https://www.ema.europa.eu/ro/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_ro.pdf
15. Jardiance. Rezumatul caracteristicilor produsului. https://www.ema.europa.eu/ro/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_ro.pdf
16. Forxiga. Rezumatul caracteristicilor produsului. https://www.ema.europa.eu/ro/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_ro.pdf
17. Meier JJ. Efficacy of Semaglutide in a Subcutaneous and an Oral Formulation. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Jun 25;12:645617. doi: 10.3389/fendo.2021.645617.
18. Liu L, Shi H, Xie M, Sun Y, Nahata MC. The Efficacy and Safety of Tirzepatide in Patients with Diabetes and/or Obesity: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Pharmaceuticals (Basel). 2025 Apr 30;18(5):668. doi: 10.3390/ph18050668.
19. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2016 Aug;18(8):783–794. doi: 10.1111/dom.12670.
20. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Chu Y, Iyoha E, Segal JB, Bolen S. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2016 Jun 7;164(11):740–751. doi: 10.7326/M15-2650.
21. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres A, Weiner R, Yashkov Y, Frühbeck G; International Federation for Surgery of Obesity and Metabolic Disorders-European Chapter (IFSO-EC); European Association for the Study of Obesity (EASO); European Association for the Study of Obesity Obesity Management Task Force (EASO OMTF). Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. Obes Surg. 2014 Jan;24(1):42–55. doi: 10.1007/s11695-013-1079-8.
22. Borgeraas H, Hofsø D, Hertel JK, Hjelmesaeth J. Comparison of the effect of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy on remission of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Obes Rev. 2020 Jun;21(6):e13011. doi: 10.1111/obr.13011.
23. Sjöholm K, Pajunen P, Jacobson P, Karason K, Sjöström CD, Torgerson J, Carlsson LM, Sjöström L, Peltonen M. Incidence and remission of type 2 diabetes in relation to degree of obesity at baseline and 2 year weight change: the Swedish Obese Subjects (SOS) study. Diabetologia. 2015 Jul;58(7):1448-53. doi: 10.1007/s00125-015-3591-y.
24. Holmager P, Christensen MB, Nørgaard K, Schmidt S. GLP-1 Receptor Agonists in Overweight and Obese Individuals With Type 1 Diabetes Using an Automated Insulin Delivery Device: A Real-World Study. J Diabetes Sci Technol. 2025 Mar;19(2):286–291. doi: 10.1177/19322968241289438.
25. Garg SK, Akturk HK, Kaur G, Beatson C, Snell-Bergeon J. Efficacy and safety of tirzepatide in overweight and obese adult patients with type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther. 2024;26:367–374. doi: 10.1089/dia.2024.0050.
26. Akturk HK, Dong F, Snell-Bergeon JK, Karakus KE, Shah VN. Efficacy and Safety of Tirzepatide in Adults With Type 1 Diabetes: A Proof of Concept Observational Study. J Diabetes Sci Technol. 2025 Mar;19(2):292–296. doi: 10.1177/19322968231223991.
27. Kirwan JP, Aminian A, Kashyap SR, Burguera B, Brethauer SA, Schauer PR. Bariatric Surgery in Obese Patients With Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2016 Jun;39(6):941–948. doi: 10.2337/dc15-2732.
28. Lysen LK, Israel DA. Nutrition in weight management. In: Mahan K, Raymond JL, editors. Krause's Food and Nutrition Care Process. 14th Edition. St. Louis: Elsevier; 2017. p. 383–406.

Secțiunea 30. Hipertensiunea Arterială și Diabetul

Capitolul 30.1. Etiopatogenie

Bogdan-Mircea Mihai, Georgiana-Diana Cazac-Panaite

Hipertensiunea arterială se asociază frecvent cu diabetul zaharat (tip 1 sau tip 2). Această asociere a fost remarcată de mult timp; în 1923, un medic suedez, Eskil Kylin, descria un sindrom alcătuit din prezența diabetului zaharat, a hipertensiunii arteriale și a hiperuricemiei.[1] Relația dintre diabet și hipertensiune arterială este complexă. Ambele afecțiuni au o prevalență foarte mare în populația generală, astfel încât ele se pot asocia doar întâmplător la o anumită persoană, alteori au o cauză comună, fiind „programate" încă din viața intrauterină.[2] Mai mult, hipertensiunea poate să apară ca o consecință a bolii renale diabetice; alteori, unele medicamente antihipertensive, mai ales folosite în doze mari, pot induce apariția diabetului zaharat la unele persoane susceptibile.

La fel ca și diabetul, hipertensiunea arterială este un factor major de risc cardiovascular, efectele nocive ale celor două afecțiuni având acțiune sinergică. Prezența hipertensiunii arteriale la o persoană cu diabet zaharat crește riscul de apariție a complicațiilor microvasculare (nefropatie și retinopatie).

Prevalența hipertensiunii arteriale este de aproximativ două ori mai mare la persoanele cu diabet decât în populația generală, fiind ceva mai frecventă la femei decât la bărbați. La caucazieni, hipertensiunea se întâlnește la o treime dintre persoanele cu tip 1 de diabet și la 60-80% dintre cele nou diagnosticate cu tip 2 de diabet.[3,4] Există diferențe etnice și rasiale în prevalența hipertensiunii arteriale care sunt, cel puțin în parte, determinate genetic. 20-40% dintre persoanele cu prediabet au și hipertensiune arterială, reflectând originea comună a acestor aspecte ale sindromului metabolic.[5] Prevalența hipertensiunii la persoanele cu diabet zaharat (mai ales tip 2) este într-o continuă creștere, principalele cauze fiind creșterea prevalenței obezității și creșterea speranței de viață a vârstnicilor cu diabet zaharat.[6]

Există mai multe explicații ale asocierii frecvente între diabetul zaharat și hipertensiunea arterială:[1]

- Insulinorezistența din tipul 2 de diabet;
- Hipertensiunea asociată cu nefropatia din tipul 1 de diabet;
- Medicamente antihipertensive care pot crește glicemia: unele diuretice (tiazidice) în doze mari, doze mari de beta-blocante sau doze mari de combinații ale acestora;
- Medicamente care pot determina obezitate, hipertensiune și intoleranță la glucoză: glucocorticoizi, contraceptive orale, antipsihotice;
- Boli endocrine caracterizate prin hipertensiune și tulburare a metabolismului glucidic: acromegalie, sindrom Cushing, sindrom Conn, feocromocitom.

30.1.1. Hipertensiunea în sindromul metabolic

Într-un sens mai larg, sindromul metabolic include mai multe modificări: insulinorezistență, alterarea toleranței la glucoză (eventual, diabet zaharat), o dislipidemie caracteristică (hipertrigliceridemie, scăderea HDL-colesterolului, creșterea LDL-colesterolului, cu molecule mici și dense de LDL-colesterol), obezitate abdominală, stare procoagulantă (creșterea fibrinogenului și a inhibitorului 1 al activatorului plasminogenului), încărcare grasă a ficatului și hiperuricemie. Fiecare dintre aceste anomalii reprezintă factori de risc pentru ateroscleroză; asocierea lor în cadrul sindromului metabolic duce la o îmbătrânire vasculară precoce, cu apariția bolii macrovasculare.

Insulinorezistența este, în parte, determinată genetic, dar intervin și factori câștigați: obezitatea, sedentarismul, malnutriția în viața intrauterină și modificările de greutate în prima parte a copilăriei

(până la vârsta de un an). Genele materne implicate în apariția hipertensiunii vor „programa" apariția hipertensiunii la făt și, în plus, pot duce la o întârziere de creștere fetală care, la rândul ei, va determina o dezvoltare anormală a vaselor de sânge și a țesuturilor implicate în homeostazia glucozei.[7]

La om a fost demonstrată o relație inversă între valorile tensiunii arteriale și sensibilitatea la insulină.[8,9] Au fost propuse mai multe mecanisme care explică modul în care insulinorezistența și hiperinsulinemia consecutivă ar putea crește tensiunea arterială:

- Insulina determină eliberarea de oxid nitric din endoteliul vascular, ducând la relaxarea musculaturii netede vasculare; lipsa de sensibilitate a endoteliului și a altor țesuturi active metabolic la acțiunea insulinei duce la creșterea rezistenței vasculare periferice care este caracteristică hipertensiunii la persoanele cu obezitate și cu diabet zaharat tip 2; afectarea vasodilatației mediate de endoteliu este implicată în apariția și progresia aterosclerozei, proces care este accentuat la persoanele care fumează;[10,11]
- La nivelul tubului contort distal, insulina determină retenție de sodiu și de apă, ducând la creșterea capitalului sodic al organismului și creșterea tensiunii arteriale;[6,12]
- Insulina stimulează și ATP-aza Na^+-K^+ de la nivelul membranei celulare, care va crește concentrațiile intracelulare de Na^+ în mușchiul neted vascular și, prin acțiunea sistemului antiport Na^+-Ca^{2+}, va crește nivelul de Ca^{2+} intracelular, cu creșterea rezistenței vasculare periferice; în condiții fiziologice, acest sistem antiport Na^+-Ca^{2+} elimină Ca^{2+} din celulă la schimb cu Na^+, care va pătrunde intracelular; dacă este crescută concentrația Na^+ în celulă (ca urmare a stimulării de către insulină a activității ATP-azei Na^+-K^+), sistemul antiport începe să funcționeze în sens invers, va elimina Na^+ și va aduce Ca^{2+} în celulă, determinând contracția mușchiului neted vascular; în plus, depolarizarea membranei cauzată de acumularea intracelulară de Na^+ activează canalele de Ca^{2+} voltaj-dependente, permițând intrarea suplimentară de calciu în mușchiul neted vascular;[13,14]
- La nivelul sistemului nervos central, insulina stimulează fluxul nervos simpatic, cu vasoconstricție consecutivă și creșterea tensiunii arteriale;[15]
- Insulina stimulează proliferarea celulelor musculare netede din peretele vascular, ducând la hipertrofia tunicii medii și creșterea rezistenței periferice;[16]
- Studii recente au arătat și implicarea microbiotei intestinale în relația dintre rezistența la insulină și hipertensiunea arterială; în condiții de insulinorezistență, microbiota intestinală poate produce noradrenalină, ducând la vasoconstricție și hipertensiune arterială; mai mult, *Enterococcus faecalis* poate determina direct hipertensiune arterială și afectare renală prin interferarea cu metabolismul lipidic.[17,18]

30.1.2. Hipertensiunea și boala renală diabetică

Asocierea dintre hipertensiunea arterială și boala renală diabetică este mai evidentă la persoanele cu diabet zaharat tip 1, la care prezența hipertensiunii este strâns legată de afectarea renală și chiar de grade ușoare de proteinurie. Tensiunea arterială începe să crească încă de la valori reduse ale microalbuminuriei (>30 mg/24 ore) și se mărește odată cu creșterea eliminărilor urinare de albumină. Asocierea hipertensiunii cu boala renală diabetică este, în parte, determinată genetic; persoanele cu diabet zaharat și cu eliminări urinare crescute de albumină au, de obicei, părinți cu hipertensiune și moștenesc o hiperactivitate a ATP-azei membranare Na^+-K^+, care tinde să crească concentrația de Na^+ intracelular și astfel crește tonusul musculaturii vasculare netede.[19]

Principalele mecanisme prin care apare hipertensiunea arterială la o persoană cu diabet zaharat sunt reprezentate de retenția hidrosalină dată de scăderea excreției de Na^+, creșterea rezistenței vasculare periferice ca urmare a creșterii cantității intracelulare de Na^+ și activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron de către insulinorezistență.[1]

30.1.3. Impactul hipertensiunii arteriale asupra diabetului zaharat

Majoritatea persoanelor cu diabet zaharat și cu hipertensiune arterială prezintă semne de îmbătrânire vasculară precoce și de afectare a organelor țintă. Hipertensiunea arterială este un factor de risc independent pentru ateroscleroză și are efect sinergic cu diabetul zaharat în ce privește dezvoltarea și progresia bolii coronariene, cerebrovasculare și arteriale periferice. La persoanele cu diabet zaharat, asocierea hipertensiunii arteriale crește de 2-5 ori riscul de deces prin boală coronariană.[20]

Asocierea dintre diabetul zaharat și hipertensiunea arterială are efecte nocive și asupra funcției ventriculului stâng, ducând la afectarea relaxării și creșterea masei ventriculare.[21]

Prezența hipertensiunii la o persoană cu diabet zaharat crește riscul de apariție a complicațiilor microangiopate. Riscul de apariție a bolii renale cronice și a bolii renale terminale crește de 2-3 ori.[22] Leziunile de retinopatie deja provocate de hiperglicemie sunt agravate de prezența hipertensiunii arteriale necontrolate, gradul de afectare retiniană fiind proporțional cu durata și cu severitatea hipertensiunii.[23]

Hipertensiunea arterială crește și rigiditatea arterială la persoanele cu diabet zaharat. Creșterea velocității undei de puls aortic este un marker pentru rigiditatea arterială; o valoare de peste 10 m/s arată o rigiditate arterială crescută și este un predictor independent pentru riscul cardiovascular și pentru mortalitate.[24]

Bibliografie:

1. Nilsson PM. Hypertension and Diabetes. In: Holt RIG, Flyvbjerg A, editors. Textbook of Diabetes, Sixth Edition. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2024. p. 700-712.
2. Faa G, Fanos V, Manchia M, Van Eyken P, Suri JS, Saba L. The fascinating theory of fetal programming of adult diseases: A review of the fundamentals of the Barker hypothesis. J Public Health Res. 2024 Mar 1; 13(1):22799036241226817. eCollection 2024 Jan. doi: 10.1177/22799036241226817.
3. Lithovius R, Groop PH; FinnDiane Study Group. The many faces of hypertension in individuals with type 1 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2023 Mar; 197:110564. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110564.
4. Naseri MW, Esmat HA, Bahee MD. Prevalence of hypertension in Type-2 diabetes mellitus. Ann Med Surg (Lond). 2022 May 14; 78:103758. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103758.
5. Vistisen D, Witte DR, Brunner EJ, et al. Risk of Cardiovascular Disease and Death in Individuals With Prediabetes Defined by Different Criteria: The Whitehall II Study. Diabetes Care. 2018 Apr; 41(4):899-906. doi: 10.2337/dc17-2530.
6. Jia G, Sowers JR. Hypertension in Diabetes: An Update of Basic Mechanisms and Clinical Disease. Hypertension. 2021 Nov; 78(5):1197-1205. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17981.
7. Warrington NM, Beaumont RN, Horikoshi M, et al. Maternal and fetal genetic effects on birth weight and their relevance to cardio-metabolic risk factors. Nat Genet. 2019 May; 51(5):804-814. doi: 10.1038/s41588-019-0403-1.
8. Kosmas CE, Bousvarou MD, Kostara CE, Papakonstantinou EJ, Salamou E, Guzman E. Insulin resistance and cardiovascular disease. J Int Med Res. 2023 Mar; 51(3):3000605231164548. doi: 10.1177/03000605231164548.
9. Tan L, Liu Y, Liu J, Zhang G, Liu Z, Shi R. Association between insulin resistance and uncontrolled hypertension and arterial stiffness among US adults: a population-based study. Cardiovasc Diabetol. 2023 Nov 9; 22(1):311. doi: 10.1186/s12933-023-02038-5.
10. Bahadoran Z, Mirmiran P, Kashfi K, Ghasemi A. Vascular nitric oxide resistance in type 2 diabetes. Cell Death Dis. 2023 Jul 11; 14(7):410. doi: 10.1038/s41419-023-05935-5.

11. Hill MA, Yang Y, Zhang L, Sun Z, Jia G, Parrish AR, Sowers JR. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease. Metabolism. 2021 Jun; 119:154766. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154766.
12. Sebastian SA, Padda I, Johal G. Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: A state-of-the-art review. Curr Probl Cardiol. 2024 Feb; 49(2):102344. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102344.
13. Xue J, Zeng W, Han Y, John S, Ottolia M, Jiang Y. Structural mechanisms of the human cardiac sodium-calcium exchanger NCX1. Nat Commun. 2023 Oct 4; 14(1):6181. doi: 10.1038/s41467-023-41885-4.
14. Xu-Peng Wen, Qi-Quan Wan. Regulatory effect of insulin on the structure, function and metabolism of Na+/K+-ATPase (Review) Exp Ther Med. 2021 Sep 1; 22(5):1243. doi: 10.3892/etm.2021.10678.
15. Russo B, Menduni M, Borboni P, Picconi F, Frontoni S. Autonomic Nervous System in Obesity and Insulin-Resistance-The Complex Interplay between Leptin and Central Nervous System. Int J Mol Sci. 2021 May 14; 22(10):5187. doi: 10.3390/ijms22105187.
16. Déglise S, Bechelli C, Allagnat F. Vascular smooth muscle cells in intimal hyperplasia, an update. Front Physiol. 2023 Jan 4; 13:1081881. doi: 10.3389/fphys.2022.1081881.
17. Afsar B, Vaziri ND, Aslan G, Tarim K, Kanbay M. Gut hormones and gut microbiota: implications for kidney function and hypertension. J Am Soc Hypertens. 2016; 10:954–961. doi: 10.1016/j.jash.2016.10.007.
18. Zhu Y, Liu Y, Wu C, et al. Enterococcus faecalis contributes to hypertension and renal injury in Sprague-Dawley rats by disturbing lipid metabolism. J Hypertens. 2021; 39:1112–1124. doi: 10.1097/HJH.0000000000002767.
19. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Biomed Res Int. 2021 Jul 8; 2021:1497449. doi: 10.1155/2021/1497449.
20. Liu Y, Li J, Dou Y, Ma H. Impacts of type 2 diabetes mellitus and hypertension on the incidence of cardiovascular diseases and stroke in China real-world setting: a retrospective cohort study. BMJ Open. 2021 Nov 29; 11(11):e053698. doi: 10.1136/bmjopen-2021-053698.
21. Hamid A, Yimer WK, Oshunbade AA, et al. Impact of Diabetes and Hypertension on Left Ventricular Structure and Function: The Jackson Heart Study. J Am Heart Assoc. 2023 Mar 21; 12(6):e026463. doi: 10.1161/JAHA.122.026463.
22. Bae EH, Lim SY, Kim B, et al. Effects of Blood Pressure According to Age on End-Stage Renal Disease Development in Patients With Diabetes: A Nationwide Population-Based Cohort Study. Hypertension. 2022 Aug; 79(8):1765-1776. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18881.
23. Zhang M, Wu J, Wang Y, Wu J, Hu W, Jia H, Sun X. Associations between blood pressure levels and diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus: A population-based study. Heliyon. 2023 Jun 1; 9(6):e16830. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e16830.
24. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. J Am Coll Cardiol. 2014 Feb 25; 63(7):636-646. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.063.

Capitolul 30.2. Diagnostic, clasificare, stadializare și ținte terapeutice

Bogdan-Mircea Mihai, Elena-Daniela Grigorescu

Ghidul din 2024 al Societății Europene de Cardiologie definește hipertensiunea arterială ca valori ale tensiunii arteriale sistolice ≥140 mmHg sau ale tensiunii arteriale diastolice ≥90 mmHg și definește o nouă entitate, denumită „Tensiune arterială crescută", caracterizată prin valori ale TA sistolice între 120-139 mmHg sau ale TA diastolice între 70–89 mmHg.[1]

În Statele Unite ale Americii, American Diabetes Association, American College of Cardiology și American Heart Association folosesc alte limite pentru definirea hipertensiunii arteriale: TA sistolică ≥130 mmHg sau TA diastolică ≥80 mmHg, iar TA crescută este definită ca valori ale TA sistolice între 120–129 mmHg și ale celei diastolice <80 mmHg.[2]

Tensiunea arterială ar trebui determinată la fiecare vizită clinică de către o persoană instruită, folosind un dispozitiv validat și calibrat. Persoana căreia i se măsoară TA trebuie să stea în poziție șezândă, cu ambele picioare pe pământ și cu brațul susținut la nivelul inimii, după cel puțin 5 minute de repaus. Mărimea manșonului trebuie să fie adecvată circumferinței brațului.[3] La persoanele la care se constată valori tensionale crescute sau hipertensiune arterială, este necesară repetarea măsurătorilor, inclusiv într-o altă zi, pentru a se stabili diagnosticul de hipertensiune arterială. Dacă la o persoană cu boală cardiovasculară se găsesc tensiuni arteriale ≥180/110 mmHg, diagnosticul de hipertensiune arterială poate fi stabilit după o singură vizită.[2,4] Determinarea TA ortostatice ar trebui efectuată la prima vizită și ulterior, periodic, mai ales dacă apar simptome caracteristice (amețeli, vedere încețoșată la ridicarea din clinostatism în ortostatism). La o persoană care a stat cel puțin 5 minute în poziție culcată sau șezândă, se determină tensiunea arterială la 1 și la 3 minute după ce se ridică în picioare; hipotensiunea arterială ortostatică este definită prin scăderi ale TA sistolice ≥20 mmHg și/sau ale celei diastolice ≥10 mmHg. Hipotensiunea ortostatică la o persoană cu diabet zaharat ar putea indica prezența neuropatiei diabetice vegetative și necesită ajustări ale țintelor terapeutice.[1,2]

Măsurarea tensiunii arteriale la ambele brațe este foarte importantă pentru evaluarea riscului cardiovascular, mai ales la persoanele cu diabet zaharat, la care hiperglicemia cronică predispune la afectarea vaselor de sânge, cu apariția rigidității vasculare și a stenozelor arteriale. Diferențele ≥10 mmHg între valorile tensiunii sistolice ale celor două brațe pot indica o boală vasculară periferică sau prezența aterosclerozei asimetrice. De aceea, se recomandă ca la prima consultație să se măsoare tensiunea arterială la ambele brațe; dacă se constată o diferență semnificativă, pentru monitorizarea ulterioară se va folosi brațul cu valoarea mai mare.[1]

Determinarea tensiunii arteriale la domiciliu sau monitorizarea continuă ambulatorie, timp de 24 ore, a tensiunii arteriale ajută la depistarea hipertensiunii de „halat alb", a hipertensiunii „mascate" sau a altor discrepanțe între tensiunea arterială reală și cea determinată în cabinet. Determinarea la domiciliu a TA poate confirma sau infirma diagnosticul de hipertensiune arterială, ajută la monitorizarea tratamentului antihipertensiv și crește aderența la tratament, reducând astfel riscul cardiovascular.[1,2,5] O meta-analiză recentă a mai multor studii prospective a demonstrat că determinarea la domiciliu a TA și monitorizarea continuă timp de 24 ore a TA au un efect predictiv mai bun asupra riscului cardiovascular comparativ cu determinarea TA la cabinet.[6]

La evaluarea inițială a unei persoane cu diabet zaharat și hipertensiune arterială, anamneza, examenul clinic complet și investigațiile paraclinice trebuie să răspundă la câteva întrebări:

1. Este vorba despre o hipertensiune secundară? Posibilele cauze de hipertensiune secundară ar putea fi renale (hipertensiune renovasculară sau renoparenchimatoasă), endocrinologice (acromegalie, sindrom Cushing, sindrom Conn, feocromocitom) sau medicamentoase

(glucocorticoizi, doze mari de diuretice tiazidice sau de beta-blocante, contraceptive orale, antipsihotice etc.)?

2. Sunt prezenți și alți factori de risc cardiovascular (antecedente familiale de boli cardiovasculare, fumat, hiperlipidemie)?
3. A determinat hipertensiunea afectarea organelor țintă? Pentru a răspunde la această întrebare sunt necesare și alte investigații. Organele afectate de TA crescută sau de hipertensiune sunt cordul, creierul, rinichii, ochii și vasele; în toate aceste organe apar modificări structurale și funcționale. Ghidul din anul 2024 al Societății Europene de Cardiologie recomandă încă de la diagnosticarea hipertensiunii arteriale efectuarea de screening activ pentru depistarea afectării organelor țintă. Hipertrofia ventriculară stângă se evidențiază prin electrocardiogramă și/sau ecocardiografie, iar evaluarea disfuncției diastolice se face prin ecocardiografie și prin determinarea peptidelor natriuretice (BNP și NT-proBNP). Rezonanța magnetică nucleară cerebrală și testarea cognitivă pot evidenția un accident vascular cerebral sau prezența de microleziuni cerebrale. Examenul fundului de ochi sau fotografia retiniană sunt necesare pentru diagnosticarea retinopatiei hipertensive. Investigarea afectării renale se face prin determinarea creatininei, a ratei de filtrare glomerulară și a eliminărilor urinare de albumină. Rigiditatea arterelor mari poate fi apreciată prin măsurarea indicelui gleznă-braț și prin ecografie Doppler.[1,7] În apariția afectării organelor țintă intervin, pe lângă hipertensiune, și alți factori, precum dislipidemia și hiperglicemia. Prezența acestor complicații, de multe ori subclinice, ale hipertensiunii arteriale indică un risc crescut pentru apariția de evenimente clinice majore, uneori fatale. Afectarea organelor țintă indică o TA crescută sau o hipertensiune arterială de lungă durată și crește riscul cardiovascular al persoanei respective. Există diferențe între sexe în ce privește profilul de afectare a organelor țintă, de exemplu hipertrofia ventriculară stângă și dilatația atrială stângă sunt mai frecvent întâlnite la femei.[8-12] Pacienții cu afectarea organelor țintă pot necesita inițiere mai precoce a tratamentului farmacologic, chiar dacă valorile tensiunii arteriale nu sunt foarte crescute; la astfel de pacienți se urmărește prevenirea progresiei leziunilor și reducerea riscului de evenimente majore.[1]

În anul 1999, Organizația Mondială a Sănătății și Societatea Internațională de Hipertensiune au propus următoarea clasificare a hipertensiunii arteriale, în funcție de valorile tensionale:[13]

Tabel 30.2.1. Clasificarea hipertensiunii arteriale în funcție de valorile tensionale

Categorie	TA sistolică (mmHg)	TA diastolică (mmHg)
Hipertensiune gradul 1 (ușoară)	140-159	90-99
Subgrup: borderline	140-149	90-94
Hipertensiune gradul 2 (moderată)	160-179	100-109
Hipertensiune gradul 3 (severă)	≥180	≥110
Hipertensiune sistolică izolată	≥140	<90
Subgrup: borderline	140-149	<90

Ghidul Societății Europene de Cardiologie din 2024 continuă să clasifice hipertensiunea arterială în grade, dar se pune mai puțin accent pe această clasificare, fiind considerat mai important riscul cardiovascular global. Gradele hipertensiunii arteriale rămân utile în evaluarea severității și ajută la estimarea riscului de complicații cardiovasculare.

Clasificarea hipertensiunii arteriale în funcție de afectarea organelor țintă propusă de Organizația Mondială a Sănătății în 1999 descria 3 stadii:[13]

- Stadiul I: fără afectare de organ țintă;
- Stadiul II: semne incipiente de afectare (de exemplu, modificări la nivelul fundului de ochi, hipertrofie ventriculară stângă);

- Stadiul III: afectare evidentă și severă de organ (de exemplu, insuficiență cardiacă, renală, accident vascular cerebral).

Ghidurile mai noi ale Societății Europene de Cardiologie, Societății Europene de Hipertensiune, Asociației Americane a Inimii, nu mai folosesc strict această stadializare, dar evaluarea afectării organelor țintă rămâne esențială pentru estimarea riscului cardiovascular, alegerea intensității intervenției terapeutice și monitorizarea răspunsului la tratament.[1] De exemplu, un pacient cu hipertensiune gradul 1 și cu afectare renală va fi tratat mai agresiv decât unul fără afectare de organ, chiar dacă valorile tensiunii arteriale sunt similare. În concluzie, stadializarea rămâne un instrument util, dar trebuie integrată într-un cadru mai larg, de evaluare și tratament.

Ținte terapeutice

Relația dintre tensiunea arterială și riscul de boală cardiovasculară descrie o curbă în forma literei „J" în cazul diabetului zaharat.[14] Studii clinice randomizate au demonstrat că, la pacienții cu diabet zaharat, tratamentul hipertensiunii arteriale reduce riscul de evenimente cardiovasculare și complicații microvasculare.[15,16] Pe de altă parte, mai multe meta-analize nu au putut demonstra un beneficiu net al unor valori scăzute ale tensiunii arteriale asupra evenimentelor cardiace la pacienții cu diabet zaharat.[17,18] Mai mult, unii pacienți cu diabet zaharat au hipotensiune ortostatică din cauza neuropatiei vegetative și nu tolerează valori scăzute ale tensiunii arteriale.[19] În concluzie, țintele terapeutice pentru hipertensiunea arterială la o persoană cu diabet zaharat sunt, încă, controversate.[1,2]

Ghidul american de management al diabetului zaharat din 2025 recomandă o țintă tensională <130/80 mmHg dacă aceasta se poate obține în condiții de siguranță pentru pacient, deși se recunoaște că nu există niciun studiu clinic randomizat care să demonstreze o scădere a incidenței evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat care au obținut aceste valori ale tensiunii arteriale. Se menționează, de asemenea, că la persoanele cu diabet și hipertensiune țintele tensionale ar trebui individualizate în funcție de riscul cardiovascular, posibilele efecte adverse ale medicației antihipertensive și preferințele individuale.[2]

Ghidul Societății Europene de Cardiologie din 2024 recomandă ținte terapeutice de 120–129/70–79 mmHg dacă acestea sunt bine tolerate.[1]

La aceste ținte terapeutice s-a ajuns după ce au fost analizate rezultatele mai multor studii clinice randomizate:

- SPRINT (The Systolic Blood Pressure Intervention Trial) a demonstrat că obținerea unei tensiuni arteriale sistolice <120 mmHg scade cu 25% riscul de evenimente cardiovasculare la persoanele cu risc crescut; în acest studiu nu au fost însă incluși pacienți cu diabet zaharat și extrapolarea rezultatelor la persoanele cu diabet este discutabilă;[20]
- Studiul STEP (The Strategy of Blood Pressure Intervention in the Elderly Hypertensive Patients) a inclus aproximativ 20% persoane cu diabet zaharat și a constatat o scădere a evenimentelor cardiovasculare la cei la care ținta de tensiune arterială sistolică a fost <130 mmHg;[21]
- În brațul de control tensional al studiului ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), o tensiune arterială sistolică <120 mmHg nu a dus la o scădere a evenimentelor cardiovasculare, dar a redus cu 41% riscul de apariție a accidentului vascular cerebral;[22]
- Studiul ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) a demonstrat că pacienții tratați cu perindopril și indapamid care au obținut o tensiune arterială sistolică de aproximativ 135 mmHg au înregistrat o scădere semnificativă a evenimentelor cardiovasculare comparativ cu pacienții care au primit placebo și la care tensiunea arterială sistolică a fost în jur de 140 mmHg;[23]
- În studiul BPROAD (Blood Pressure Control Target in Diabetes), pacienții cu diabet zaharat tip 2 care au fost tratați intensiv cu medicație antihipertensivă, cu o țintă terapeutică <120 mm Hg

au avut o incidență mai mică a evenimentelor majore cardiovasculare comparativ cu cei cu tratament standard, la care ținta terapeutică a fost <140 mm Hg; studiul a fost efectuat doar pe populația din China și este discutabilă extrapolarea rezultatelor în populația generală.[24]

Rezultatul tuturor acestor studii a făcut ca ținta terapeutică recomandată actual pentru tensiunea arterială la persoanele cu diabet și hipertensiune să fie <130/80mmHg.

De menționat că în **diabetul zaharat tip 1** nu sunt studii concludente care să demonstreze o anumită țintă tensională, dar, în general, se recomandă aceeași țintă ca și în diabetul tip 2, și anume <130/80 mmHg.

Persoanele cu **prediabet** pot avea deja modificări la nivelul vaselor și insulinorezistență, care favorizează hipertensiunea; tensiunea arterială crescută accelerează progresia prediabetului către diabet zaharat tip 2 și crește riscul de evenimente vasculare (infarct de miocard, accident vascular cerebral) sau afectare renală. De aceea, la persoanele cu prediabet se recomandă tratament medicamentos atunci când, după maximum 3 luni de optimizare a stilului de viață, tensiunea arterială este ≥140/90 mmHg sau dacă tensiunea arterială este 130–139/80–89 mmHg și persoana respectivă are un risc predictiv de boală cardiovasculară la 10 ani ≥10%.[1,25]

Atât ghidurile din Europa cât și cele din Statele Unite ale Americii recomandă **individualizarea țintelor terapeutice**. Acestea nu ar trebui să fie <120/80 mmHg, deoarece se pot asocia cu efecte adverse. Medicul clinician, de comun acord cu pacientul, ar trebui să stabilească aceste ținte, cântărind beneficiile și riscurile unui tratament intensiv la acel pacient.[2,26] Principalele riscuri ale tratamentului antihipertensiv sunt: hipotensiunea arterială, sincopa, afectarea renală acută și tulburările hidroelectrolitice.[20,27] Persoanele vârstnice și cele cu boală cronică de rinichi sunt mai expuse la apariția acestor efecte adverse.[28] În plus, pacienții cu hipotensiune ortostatică, multiple comorbidități sau cu polifarmacie au un risc mai mare de apariție a efectelor adverse și unele persoane preferă niște ținte terapeutice mai mari pentru a le crește calitatea vieții.[2]

La **gravidele cu diabet zaharat și hipertensiune arterială cronică**, țintele tensionale trebuie atent stabilite pentru a proteja atât mama, cât și fătul. Controlul corect al tensiunii arteriale în sarcină reduce riscul de preeclampsie, restricție de creștere intrauterină, naștere prematură și complicații cardiovasculare sau renale la mamă. Un prag al tensiunii arteriale de 140/90 mmHg, pentru inițierea sau pentru titrarea tratamentului antihipertensiv, se asociază cu rezultate mai bune în ce privește sarcina decât rezervarea tratamentului doar pentru hipertensiunea arterială severă. Această abordare nu crește riscul de greutate la naștere mică pentru vârsta gestațională. Nu sunt suficiente date pentru a recomanda o limită inferioară optimă, dar tratamentul este bine să fie dezintensificat la valori ale tensiunii arteriale <90/60 mmHg. O țintă tensională de 110–135/85 mmHg reduce riscul de hipertensiune maternă accelerată.[2,29-31]

Bibliografie:

1. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Eur Heart J. 2024 Oct 7; 45(38):3912-4018. doi:10.1093/eurheartj/ehae178.

2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1; 48(1 Suppl 1):S207-S238. doi: 10.2337/dc25-S010.

3. Ishigami J, Charleston J, Miller ER, Matsushita K, Appel LJ, Brady TM. Effects of cuff size on the accuracy of blood pressure readings: the Cuff(SZ) randomized crossover trial. JAMA Intern Med. 2023 Oct 1; 183(10):1061-1068. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.3264.

4. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. Hypertension. 2020 Jun; 75(6):1334-1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
5. Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, Parati G. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: metaanalysis of randomized controlled studies. J Hypertens. 2013 Mar; 31(3):455-467; doi: 10.1097/HJH.0b013e32835ca8dd.
6. Panagiotakos D, Antza C, Kotsis V. Ambulatory and home blood pressure monitoring for cardiovascular disease risk evaluation: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. J Hypertens. 2024 Jan 1; 42(1):1-9. doi: 10.1097/HJH.0000000000003557.
7. Nilsson PM. Hypertension and Diabetes. In: Holt RIG, Flyvbjerg A, editors. Textbook of Diabetes, Sixth Edition. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2024. p. 700-712.
8. Gerdts E, Izzo R, Mancusi C, et al. Left ventricular hypertrophy offsets the sex difference in cardiovascular risk (the Campania Salute Network). Int J Cardiol. 2018 May 1; 258:257-261. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.12.086.
9. Vasan RS, Pan S, Xanthakis V, et al. Arterial stiffness and long-term risk of health outcomes: the Framingham heart study. Hypertension. 2022 May; 79(5):1045-1056. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18776.
10. Piskorz D. Hypertensive mediated organ damage and hypertension management. How to assess beneficial effects of antihypertensive treatments? High Blood Press Cardiovasc Prev. 2020 Feb; 27(1):9-17. doi: 10.1007/s40292-020-00361-6.
11. Vallelonga F, Cesareo M, Menon L, et al. Cardiovascular hypertension-mediated organ damage in hypertensive urgencies and hypertensive outpatients. Front Cardiovasc Med. 2022 May 16; 9:889554. doi: 10.3389/fcvm.2022.889554.
12. Vasan RS, Song RJ, Xanthakis V, et al. Hypertension-mediated organ damage: prevalence, correlates, and prognosis in the community. Hypertension. 2022 Mar; 79(3):505-515. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18502.
13. Chalmers J, MacMahon S, Mancia G et al. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. Guidelines sub-committee of the World Health Organization. Clin Exp Hypertens. 1999 Jul-Aug; 21(5-6):1009-60. doi: 10.3109/10641969909061028.
14. Adamsson Eryd S, Gudbjörnsdottir S, Manhem K, et al. Blood pressure and complications in individuals with type 2 diabetes and no previous cardiovascular disease: national population based cohort study. BMJ. 2016 Aug 4; 354:i4070. doi: 10.1136/bmj.i4070.
15. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016 Jan 30;387(10017): 435-443. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00805-3.
16. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and metaanalysis. Lancet. 2016 Mar 5; 387(10022):957-967. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
17. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. BMJ. 2016 Feb 24; 352:i717. doi: 10.1136/bmj.i717.
18. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 – Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens. 2017 May; 35(5):922-944. doi: 10.1097/HJH.0000000000001276.

19. Agashe S, Petak S. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2018 Oct-Dec; 14(4):251-256. doi: 10.14797/mdcj-14-4-251.
20. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med. 2015 Nov 26; 373(22):2103-2116. doi: 10.1056/NEJMoa1511939.
21. Zhang W, Zhang S, Deng Y, et al.; STEP Study Group.Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. N Engl J Med. 2021 Sep 30;385(14):1268-1279. doi: 10.1056/NEJMoa2111437.
22. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al.; ACCORD Study Group. Effects of intensive bloodpressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010 Apr 29; 362(17):1575-1585. doi: 10.1056/NEJMoa1001286.
23. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2007 Sep 8; 370(9590):829-840. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61303-8.
24. Bi Y, Li M, Liu Y, et al.; BPROAD Research Group. Intensive Blood-Pressure Control in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2025 Mar 27; 392(12):1155-1167. doi: 10.1056/NEJMoa2412006.
25. Nazarzadeh M, Bidel Z, Canoy D, et al. Blood pressure-lowering treatment for prevention of major cardiovascular diseases in people with and without type 2 diabetes: an individual participant-level data meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022 Sep; 10(9):645-654. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00172-3.
26. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2018 May 15; 71(19):e127-e248. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
27. Beddhu S, Greene T, Boucher R, et al. Intensive systolic blood pressure control and incident chronic kidney disease in people with and without diabetes mellitus: secondary analyses of two randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 Jul; 6(7):555-563. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30099-8.
28. Sink KM, Evans GW, Shorr RI, et al. Syncope, hypotension, and falls in the treatment of hypertension: results from the randomized clinical systolic blood pressure intervention trial. J Am Geriatr Soc. 2018 Apr; 66(4):679-686. doi: 10.1111/jgs.15236.
29. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy formild tomoderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Oct 1; 10(10):CD002252. doi: 10.1002/14651858.CD002252.pub4.
30. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al.; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. Hypertension. 2018 Jul; 72(1):24-43. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803.
31. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, et al.; Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Trial Consortium. Treatment for mild chronic hypertension during pregnancy. N Engl J Med. 2022 May 12; 386(19):1781-1792. doi: 10.1056/NEJMoa2201295.

Capitolul 30.3. Managementul hipertensiunii arteriale la pacienții cu diabet

Bogdan-Mircea Mihai, Cristina-Mihaela Lăcătușu

30.3.1. Optimizarea stilului de viață

Un stil de viață nesănătos duce frecvent la tensiune arterială crescută și la hipertensiune arterială și, consecutiv, la creșterea mortalității cardiovasculare și generale. De aceea, optimizarea stilului de viață este o componentă esențială a managementului hipertensiunii arteriale. Pe lângă efectele benefice în scăderea tensiunii arteriale, optimizarea stilului de viață ameliorează și alți factori de risc cardiovascular care coexistă frecvent la persoana cu diabet zaharat, crește eficacitatea medicației antihipertensive și are avantajul că nu determină efecte adverse.[1-3]

Reducerea aportului de sare. Mai multe studii observaționale au arătat că există o relație directă între aportul crescut de sodiu și evenimentele cardiovasculare; reducerea aportului de sodiu, mai ales în țările în care acesta este crescut, a demonstrat o scădere semnificativă a acestora.[4,5] Reducerea cu 2,5 g/zi a aportului de sare se asociază cu o reducere cu aproximativ 20% a evenimentelor cardiovasculare.[6] Toate aceste beneficii ale restricției sodate sunt mediate, în cea mai mare parte, de reducerea tensiunii arteriale.[7,8] Femeile sunt mai sensibile la sare decât bărbații și, ca urmare, efectele scăderii aportului de sare sunt mai evidente la sexul feminin.[1] Se recomandă reducerea aportului de sodiu sub 2 g/zi, echivalent cu 5 g de sare sau o linguriță/zi, aceasta incluzând atât sarea din alimente, cât și cea adăugată la masă. Cea mai mare parte a aportului sodat provine din alimentele procesate.

Creșterea aportului de potasiu. Un aport optim dietetic de potasiu prin consum crescut de fructe și de legume are efect de scădere a tensiunii arteriale și scade riscul cardiovascular.[4,5] Asocierea dintre aportul de potasiu, tensiunea arterială sistolică și evenimentele cardiovasculare este mai pregnantă la sexul feminin.[9] Organizația Mondială a Sănătății recomandă un aport dietetic de potasiu de peste 3,5 g/zi. Suplimentarea excesivă a dietei cu potasiu trebuie, totuși, evitată; ghidurile nefrologice recomandă un aport dietetic de potasiu <2,4 g/zi la persoanele cu boală cronică de rinichi avansată.[10] Suplimentarea cu potasiu a dietei se poate face prin înlocuirea sării de sodiu cu sarea de potasiu (75% clorură de sodiu și 25% clorură de potasiu) sau prin creșterea aportului de alimente bogate în potasiu: spanac, avocado, banane.[11,12] Nivelurile serice de potasiu trebuie atent monitorizate la pacienții cu boală cronică de rinichi sau la cei care primesc medicație care poate crește potasemia: spironolactonă, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanți ai receptorilor de angiotensină.

Scăderea în greutate/Menținerea unei greutăți corporale normale. Obezitatea viscerală se asociază frecvent cu hipertensiunea arterială.[13] O scădere în greutate de 5 kg se asociază cu o scădere a tensiunii arteriale sistolice de aproximativ 4,4 mmHg și a celei diastolice de aproximativ 3,6 mmHg.[1] Scăderea în greutate determină nu doar reducerea tensiunii arteriale, ci ameliorează și profilul glicemic și metabolismul lipidic și reduce mortalitatea generală.[14,15] Menținerea unei greutăți corporale normale la persoanele de vârstă medie (indice de masă corporală 20-25 kg/m^2 și circumferință abdominală <94 cm la bărbați și <80 cm la femei) ar putea preveni creșterea tensiunii arteriale ulterior, în decursul vieții.[1,16,17]

Dietele sănătoase și echilibrate cum ar fi dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) sau cea mediteraneană, cu accent pe cereale integrale, pește, lactate slabe și ulei de măsline, au demonstrat reducerea valorilor tensiunii arteriale și a riscului cardiovascular.[18-20]

Limitarea consumului de alcool. Efectele pe termen scurt ale alcoolului asupra tensiunii arteriale sunt dependente de doză: dozele mici (<14 g) nu afectează tensiunea arterială, dozele medii (14-28 g) scad atât tensiunea sistolică, cât și pe cea diastolică, dozele mari (>30 g) întâi scad tensiunea

arterială timp de 12 ore, apoi o cresc. Pe termen lung, nu s-a constatat niciun efect protectiv al consumului cronic de alcool în ce privește hipertensiunea. Din contra, consumul cronic de alcool, crește riscul de apariție a hipertensiunii arteriale.[1] La persoanele cu diabet zaharat și cu hipertensiune arterială se recomandă să nu se depășească 2 porții de alcool pe zi la bărbați și o porție la femei.[3]

Întreruperea fumatului. Fumatul crește tensiunea arterială; întreruperea fumatului reduce riscul cardiovascular și scade mortalitatea cardiovasculară și generală.[1,21] Sunt tot mai multe dovezi că și țigările electronice pot crește tensiunea arterială.[22,23]

Activitatea fizică. Se recomandă efectuare de exerciții fizice aerobice de intensitate moderată (mers rapid, bicicletă) ≥150 minute/săptămână (5-7 ședințe/săptămână de ≥30 minute) sau, alternativ, 75 minute de exerciții aerobice intense (alergat)/săptămână, în decurs de 3 zile; la acestea trebuie să se adauge exerciții de rezistență de intensitate scăzută sau moderată, în 2-3 sesiuni/săptămână.[1,24-26]

La persoanele cu diabet zaharat și cu valori ușor crescute ale tensiunii arteriale, aceste măsuri de optimizare a stilului de viață ar putea fi suficiente; atunci când este diagnosticată hipertensiunea arterială, ele trebuie însoțite de tratament farmacologic.[3]

30.3.2. Tratamentul farmacologic

La pacienții cu diabet zaharat cu valori ale tensiunii arteriale ≥130/80 mmHg este necesară inițierea și titrarea tratamentului farmacologic, ținta terapeutică fiind <130/80 mmHg. Tratamentul inițial antihipertensiv depinde de severitatea hipertensiunii. Dacă tensiunea arterială este între 130/80 mmHg și 150/90 mmHg, se începe cu un singur medicament antihipertensiv. Dacă tensiunea arterială este ≥150/90 mmHg, se administrează de la început două medicamente antihipertensive; acționând prin mecanisme diferite de scădere a tensiunii arteriale, efectul antihipertensiv va fi mai puternic și, deoarece se folosesc doze mai mici din fiecare medicament, efectele adverse vor fi mai reduse.[3] Unele combinații de medicamente antihipertensive s-au dovedit a fi eficace și sigure, de exemplu inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei + diuretic în studiul ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation), blocant al canalelor de calciu + inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei în studiul ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), beta-1 blocant selectiv + blocant al canalelor de calciu sau beta-1 blocant + alfa-1 blocant (mai puțin folosită această combinație).[27-29] Combinațiile antihipertensive într-o singură pilulă cresc aderența pacienților la tratament.[30]

30.3.2.1. Clase de medicamente antihipertensive

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei pot fi utilizați în tratamentul hipertensiunii la persoanele cu diabet zaharat, chiar și în situațiile în care nu este activat sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), deoarece medicamentele interferă cu activarea locală a angiotensinei în țesuturile țintă. La populația afro-americană, la care este suprimată activitatea SRAA, aceste medicamente administrate în monoterapie au acțiune redusă de scădere a tensiunii arteriale.[29] Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei nu au efecte adverse metabolice și pot ameliora insulinosensibilitatea. Sunt benefice mai ales în boala renală diabetică deoarece reduc albuminuria și întârzie degradarea funcției renale. Efectul antiproteinuric se explică prin vasodilatația arteriolei eferente, care este foarte sensibilă la acțiunea vasoconstrictoare a angiotensinei II; consecința este scăderea presiunii intraglomerulare și a eliminărilor urinare de albumină.[29,31,32] Inhibitorii enzimei de conversie sunt indicați și în tratamentul insuficienței cardiace în combinație cu doze mici de diuretice și inhibitori de cotransportor-2 de sodiu-glucoză.[33,34]

La 10-15% dintre pacienții tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei poate să apară o tuse seacă (mai ales la femei), deoarece aceste medicamente interferă cu catabolismul kininelor în epiteliul bronșic; în această situație se înlocuiește inhibitorul enzimei de conversie cu altul sau cu un

blocant al receptorului de angiotensină II. La persoanele vârstnice, la cei care au tratament concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene sau la cei cu stenoză bilaterală de arteră renală este posibil să apară o insuficiență renală acută. Rareori pot să apară rash cutanat, perturbări ale gustului sau neutropenie. Deoarece inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei pot determina retenție de potasiu, trebuie evitată administrarea lor concomitentă cu diuretice economisitoare de potasiu (spironolactonă, triamteren) sau cu suplimente de potasiu. Este necesară monitorizarea regulată a potasemiei și a creatininei serice. Având în vedere posibilele efecte teratogene, această clasă terapeutică este contraindicată la femeile însărcinate sau la cele de vârstă fertilă care nu folosesc o metodă adecvată de contracepție. La pacienții cu neuropatie autonomă sau la cei aflați sub tratament cu diuretice sau cu o dietă strict hiposodată este posibil să apară hipotensiune ortostatică, motiv pentru care se recomandă ca prima doză de inhibitor să fie mai mică, eventual administrată seara, la culcare.[35]

Blocanții receptorilor de angiotensină II (sartanii) scad tensiunea arterială, sunt neutri din punct de vedere metabolic și, spre deosebire de inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, nu determină tuse. La pacienții cu diabet zaharat cu diferite grade de eliminări urinare de albumină, pe lângă efectul antihipertensiv, s-a demonstrat o încetinire a degradării funcției renale, reducerea evenimentelor cardiovasculare și a mortalității.[36-39] Deși folosită în trecut, este bine să fie evitată asocierea dintre un sartan și un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, deoarece crește riscul de afectare renală acută și de hiperpotasemie.[40] Este necesară monitorizarea regulată a potasemiei și a creatininei serice.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei sau sartanii sunt prima alegere pentru tratamentul hipertensiunii la persoanele cu diabet zaharat și boală coronariană. Cele două clase terapeutice pot fi administrate până la o rată de filtrare glomerulară de 30 mL/min/1,73 m^2 și au demonstrat beneficii cardiovasculare, fără să crească semnificativ riscul de apariție a bolii renale terminale.[3]

Diureticele sunt eficace la pacienții cu diabet zaharat la care este crescut volumul extracelular ca urmare a retenției de sodiu. Cu toate acestea, diureticele care cresc eliminările de potasiu și de magneziu pot agrava hiperglicemia prin scăderea secreției de insulină (secreția de insulină este afectată de depleția de potasiu) și prin scăderea sensibilității la insulină în țesuturile periferice. Dozele mari de diuretice tiazidice cresc de 3 ori riscul ca o persoană cu hipertensiune să dezvolte diabet zaharat și cresc glicemia la pacienții cu diabet. Aceste riscuri sunt mult reduse la cei tratați cu furosemid și neglijabile în cazul indapamidei. Mecanismele descrise sunt irelevante la pacienții cu diabet zaharat tip 1 cu peptid C scăzut, care sunt total dependente de administrarea exogenă de insulină. Dozele mari de tiazidice pot agrava dislipidemia, se pot asocia cu hiperuricemie, gută și disfuncție erectilă. Tratamentul cu diuretice poate precipita apariția stării hiperglicemice hiperosmolare, de aceea trebuie evitate diureticele sau folosite doar în doze mici la persoanele predispuse sau care au avut această complicație în antecedente. La inițierea tratamentului cu diuretice și ulterior periodic (la 6-12 luni sau mai frecvent dacă situația clinică o impune) trebuie determinată funcția renală (uree, creatinină) și ionograma serică; diureticele saluretice pot determina hipopotasemie, cele economisitoare de potasiu, hiperkaliemie. Trebuie evitată administrarea concomitentă de diuretice economisitoare de potasiu (spironolactonă, triamteren, amilorid) cu medicamente care acționează pe sistemul renină-angiotensină-aldosteron, deoarece crește riscul de hiperpotasemie. Furosemidul este util în caz de afectare renală (chiar și la o rată de filtrare glomerulară <30 mL/min/1,73 m^2, la care alte diuretice sunt contraindicate) sau la pacienții cu edeme.[29,41-43]

Beta-blocantele reduc tensiunea arterială la persoanele cu diabet zaharat și hipertensiune, chiar dacă eliberarea de renină (care este principala țintă pentru aceste medicamente) este redusă, de obicei, la astfel de pacienți din cauza retenției hidrosaline. Aceste medicamente sunt mai puțin eficiente la populația afro-americană care prezintă, de cele mai multe ori, hipertensiune cu renină scăzută. Alte

mecanisme prin care beta-blocantele scad tensiunea arterială sunt scăderea debitului cardiac și a frecvenței cardiace, ca urmare a acțiunii asupra beta-1 și a beta-2 receptorilor din miocard și din vasele de sânge. La fel ca și diureticele, beta-blocantele pot agrava hiperglicemia și hiperlipidemia, aceste efecte fiind dependente de doză și de gradul de selectivitate. Efectul hiperglicemiant se explică prin scăderea secreției de insulină, mediată de acțiunea asupra receptorilor beta-2 adrenergici și prin scăderea acțiunii insulinei în țesuturile periferice. Conform unor studii, riscul unei persoane fără diabet zaharat de a dezvolta diabet sub tratament cu beta-blocante este crescut de 6 ori și chiar mai mult dacă se asociază în tratament și diuretice tiazidice.[44] La persoana cu diabet zaharat, beta-blocantele, mai ales cele neselective, pot interfera cu secreția reactivă de catecolamine atunci când apare o hipoglicemie, „mascând" semnele care-l avertizează pe pacient că este în hipoglicemie (tremurături, palpitații, transpirații) și întârzie revenirea din hipoglicemie. Beta-blocantele pot determina disfuncție erectilă și sunt, în general, contraindicate în blocurile atrioventriculare de grad 2 și 3, în boala arterială periferică severă, astm bronșic sau în boala obstructivă cronică a căilor aeriene. La pacienții cu diabet zaharat, tratamentul hipertensiunii arteriale cu beta-blocante este indicat doar la cei cu un infarct miocardic în antecedente, la cei cu angină pectorală, tahiaritmii sau la cei cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție scăzută; în afara acestor condiții, beta-blocantele nu au demonstrat o reducere a mortalității ca și medicație hipotensoare.[2,45-47]

Alfablocantele au efect hipotensor și, în plus, ameliorează dislipidemia și sensibilitatea la insulină. Doxazosina, un antagonist selectiv al receptorilor alfa-1 adrenergici, este în general bine tolerată, mai ales în combinații terapeutice. Posibilele efecte adverse sunt congestia nazală și hipotensiunea ortostatică.[48]

Blocantele canalelor de calciu sunt medicamente vasodilatatoare care, în doze uzuale, nu modifică echilibrul glicemic. Rareori au fost raportate cazuri de creștere a glicemiei la inițierea tratamentului cu blocante calcice dihidropiridinice; mecanismele posibil implicate ar putea fi inhibarea secreției de insulină (un proces dependent de calciu) sau o reacție compensatorie la vasodilatație a sistemului nervos simpatic, reacție care antagonizează atât secreția de insulină, cât și acțiunea acesteia.[29] Blocantele canalelor de calciu au efect inotrop negativ, de aceea sunt contraindicate în insuficiența cardiacă. Prin relaxarea sfincterelor pre-capilare periferice cresc presiunea capilară și pot determina edeme la nivelul gleznelor. Acțiunea lor puternică vasodilatatoare poate explica hipotensiunea ortostatică care apare la unii pacienți, mai ales dacă aceștia au și neuropatie autonomă. Blocantele calcice non-dihidropiridinice (de exemplu, verapamil) pot reduce proteinuria la pacienții cu boală renală diabetică. La persoanele cu diabet zaharat se preferă blocantele canalelor de calciu atunci când hipertensiunea arterială este însoțită de angină pectorală (nifedipina cu eliberare prelungită sau diltiazemul), tahiaritmii supraventriculare (verapamilul) sau boală arterială periferică.[49]

30.3.2.2. Strategie terapeutică

- Dacă tensiunea arterială este între 130/80 mmHg și 150/90 mmHg, se începe cu un singur medicament antihipertensiv:

- dacă persoana respectivă are eliminări urinare crescute de albumină (raport albumină-creatinină ≥30 mg/g), tratamentul inițial trebuie să fie cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau cu un blocant de receptor de angiotensină, medicamente care au demonstrat la astfel de pacienți reducerea riscului de progresie a bolii renale;[3,50]
- dacă pacientul nu are eliminări crescute de albumină în urină (raport albumină-creatinină <30 mg/g), riscul de progresie către boală cronică de rinichi este scăzut, și medicamentele care acționează pe sistemul renină-angiotensină-aldosteron nu au demonstrat o cardioprotecție superioară față de diuretice sau față de blocantele calcice dihidropiridinice, ca urmare se poate începe tratamentul cu oricare dintre aceste clase medicamentoase.

Dacă monoterapia antihipertensivă nu reușește să aducă pacientul în țintele tensionale dorite, se asociază o a doua, apoi și a treia clasă de medicamente antihipertensive (inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei/blocant de receptor de angiotensină, diuretic și/sau blocant calcic dihidropiridinic).[3]

- Dacă tensiunea arterială este ≥150/90 mmHg, se administrează de la început două medicamente antihipertensive:

- dacă raportul albumină-creatinină ≥30 mg/g, unul dintre cele două medicamente trebuie să fie un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau un blocant de receptor de angiotensină;
- dacă raportul albumină-creatinină <30 mg/g, se poate începe cu oricare două dintre cele 3 clase recomandate (inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei/blocant de receptor de angiotensină, diuretic sau blocant calcic dihidropiridinic).

Și în această situație, dacă două clase antihipertensive nu aduc pacientul în țintele tensionale dorite, se asociază a treia clasă.[3]

- Dacă nu se ating țintele dorite după asocierea de 3 clase de medicamente antihipertensive sau dacă apar efecte adverse la una dintre aceste clase, se ia în considerare asocierea în tratament a unui antagonist de receptor mineralocorticoid.[3]

30.3.2.3. Interacțiunile dintre medicația antidiabetică și hipertensiunea arterială

Teoretic, hiperinsulinemia și administrarea exogenă de insulină ar putea determina hipertensiune prin vasoconstricție și retenție hidrosalină. Cu toate acestea, în studiul ORIGIN (Outcome Reduction With an Initial Glargine Intervention), insulina bazală (glargin) administrată la persoane cu prediabet sau cu diabet zaharat tip 2 nu a dus la modificări ale tensiunii arteriale.[51,52]

Inhibitorii de cotransportor-2 sodiu-glucoză au un ușor efect diuretic și pot reduce tensiunea arterială sistolică cu 3–6 mmHg și pe cea distolică cu 1–2 mmHg.[53,54] Și agoniștii de receptor de GLP-1 pot scădea tensiunea arterială sistolică cu 2–3 mmHg prin mecanisme multiple: vasodilatație ca urmare a creșterii producției de oxid nitric, stimularea secreției de peptid natriuretic atrial, reducerea activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron, natriureză, modularea sistemului nervos vegetativ și reducerea stresului oxidativ și a neuroinflamației.[55,56]

30.3.2.4. Hipertensiunea arterială rezistentă la tratament

Hipertensiunea rezistentă la tratament se definește ca valori tensionale ≥140/90 mmHg la un pacient la care strategia terapeutică antihipertensivă include măsuri de optimizare a stilului de viață, un diuretic și două alte medicamente antihipertensive în doze adecvate.[3,50] Pentru stabilirea diagnosticului de hipertensiune rezistentă la tratament trebuie excluse alte cauze:

- hipertensiunea secundară: endocrină, medicamentoasă, stenoză de arteră renală, afectare nefroparenchimatoasă, apnee obstructivă de somn;
- pseudorezistența: hipertensiune aparentă din cauza unor erori în măsurarea tensiunii arteriale sau ca urmare a aderenței scăzute la tratament (cost crescut, polimedicație, efecte adverse);
- hipertensiunea mascată: tensiune arterială la cabinet <140/90 mmHg și în timpul zilei ≥135 mmHg sau ≥ 85 mmHg;
- hipertensiunea de „halat alb”: tensiune arterială la cabinet ≥140 mmHg sau ≥ 90 mmHg și în timpul zilei <135/85 mmHg.

Tratamentul hipertensiunii rezistente la tratament se face prin asocierea la cele 3 clase antihipertensive existente a unui antagonist de receptor mineralocorticoid (spironolactonă sau eplerenonă). Mecanismul lui principal de acțiune este reducerea activității nervoase simpatice. În plus, acest medicament reduce eliminările urinare de albumină și are și efecte benefice cardiovasculare.[3,50,57] Asocierea unui antagonist de receptor mineralocorticoid la medicamentele care acționează pe sistemul renină-angiotensină-aldosteron crește riscul de hiperpotasemie; dacă aceasta apare, este necesară

restricția dietetică de potasiu, administrarea de diuretice care favorizează eliminarea potasiului și de chelatori de potasiu.[57]

30.3.2.5. Tratamentul hipertensiunii arteriale la gravidele cu diabet zaharat

În sarcină, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, blocantele de receptor de angiotensină și spironolactona sunt contraindicate, având risc de afectare fetală. Se pot utiliza ca medicație antihipertensivă metildopa, labetalolul și nifedipina cu eliberare prelungită; toate acestea și-au dovedit eficacitatea și siguranța la femeile gravide. Hidralazina, un medicament vasodilatator, poate fi folosită în managementul acut al hipertensiunii în sarcină și în preeclampsia severă. Diureticele nu sunt recomandate pentru controlul hipertensiunii în sarcină, dar pot fi utilizate în ultimele luni de sarcină dacă este necesar controlul volemiei.[3,58,59]

La femeile care au avut hipertensiune în sarcină sau preeclampsie trebuie monitorizată tensiunea arterială postpartum 72 ore în spital și ulterior, încă 7-10 zile. Aceste femei rămân toată viața cu un risc cardiovascular crescut.[60]

30.3.2.6. Tratamentul hipertensiunii arteriale la vârstnici (≥65 ani)

Odată cu înaintarea în vârstă apare un proces de rigidizare arterială care va duce la o creștere a tensiunii arteriale sistolice și o scădere a celei diastolice. Diabetul zaharat duce și el la o creștere a rigidizării peretelui arterial, la o îmbătrânire vasculară precoce și, în consecință, la o creștere a tensiunii arteriale sistolice mai mare decât la persoanele de aceeași vârstă fără diabet. Pacienții vârstnici cu diabet zaharat și hipertensiune arterială (de obicei sistolică) au un risc crescut de evenimente cardiovasculare, dificultăți în atingerea țintelor terapeutice din cauza rigidității arteriale și un risc crescut de complicații iatrogene: hipoglicemie, hipotensiune ortostatică și depleție lichidiană. La astfel de pacienți, atunci când se stabilesc țintele tensionale, trebuie să se țină seama de statusul funcțional, comorbidități și medicația concomitentă.[50,61]

La persoanele cu un status funcțional bun, strategia terapeutică este identică cu cea recomandată la adultul tânăr; la pacienții lipsiți de autonomie, cu limitări funcționale majore, care au nevoie de ajutor pentru activitățile zilnice, sunt recomandate valori mai mari pentru țintele tensionale (145–160 mmHg); atunci când tensiunea arterială sistolică este <130 mmHg sau dacă apare hipotensiunea ortostatică, tratamentul va fi redus.[62,63]

La persoanele vârstnice la care este afectată complianța vasculară, la care presiunea pulsului (diferența între tensiunea arterială sistolică și cea diastolică) este >60 mmHg, încercarea de a atinge ținta de tensiune arterială sistolică propusă poate duce la scăderi ale tensiunii diastolice sub 65-70 mmHg. Având în vedere că alimentarea miocardului cu sânge oxigenat se realizează în diastolă, aceste valori mici ale tensiunii diastolice pot crește riscul de boală coronariană, mortalitate și alte efecte adverse cardiovasculare.[64,65]

La alegerea medicației antihipertensive la un vârstnic cu diabet zaharat trebuie să ținem seama că beta-blocantele pot „masca” o hipoglicemie, medicația antihipertensivă poate agrava hipotensiunea ortostatică și diureticele pot exacerba depleția volemică. În plus, disfuncția cognitivă poate face dificilă administrarea medicației, mai ales în caz de alterare a stării generale, comorbidități multiple, boli acute, stare nutrițională deficitară și polimedicație.[66]

Bibliografie:

1. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Eur Heart J. 2024 Oct 7; 45(38):3912-4018. doi:10.1093/eurheartj/ehae178.

2. Garcia-Lunar I, van der Ploeg HP, Fernández Alvira JM, et al. Effects of a comprehensive lifestyle intervention on cardiovascular health: the TANSNIP-PESA trial. Eur Heart J. 2022 Oct 11; 43(38):3732-3745. doi: 10.1093/eurheartj/ehac378.
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1; 48(1 Suppl 1):S207-S238. doi: 10.2337/dc25-S010.
4. Neal B, Wu Y, Feng X, et al. Effect of salt substitution on cardiovascular events and death. N Engl J Med. 2021 Sep 16; 385(12):1067-1077. doi: 10.1056/NEJMoa2105675.
5. Yuan Y, Jin A, Neal B, et al. Salt substitution and salt-supply restriction for lowering blood pressure in elderly care facilities: a cluster-randomized trial. Nat Med. 2023 Apr; 29(4):973-981. doi: 10.1038/s41591-023-02286-8.
6. He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt reduction to prevent hypertension and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2020 Feb 18; 75(6):632-647. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.055.
7. Huang L, Trieu K, Yoshimura S, et al. Effect of dose and duration of reduction in dietary sodium on blood pressure levels: systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2020 Feb 24; 368:m315. doi: 10.1136/bmj.m315.
8. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Dec 12; 12(12):CD004022. doi: 10.1002/14651858.CD004022.pub5.
9. Wouda RD, Boekholdt SM, Khaw KT, et al. Sex-specific associations between potassium intake, blood pressure, and cardiovascular outcomes: the EPIC-Norfolk study. Eur Heart J. 2022 Aug 7; 43(30):2867-2875. doi: 10.1093/eurheartj/ehac313.
10. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2004 May; 43(5 Suppl 1):S1-290. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.03.006.
11. Yin X, Paige E, Tian M, et al. The proportion of dietary salt replaced with potassium-enriched salt in the SSaSS: implications for scale-up. Hypertension. 2023 May; 80(5):956-965. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20115.
12. Xu X, Zeng L, Jha V, et al. Potassium-enriched salt substitutes: a review of recommendations in clinical management guidelines. Hypertension. 2024 Mar; 81(3):400-414. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21343.
13. Chandra A, Neeland IJ, Berry JD, Ayers CR, Rohatgi A, Das SR, et al. The relationship of body mass and fat distribution with incident hypertension: observations from the Dallas heart study. J Am Coll Cardiol. 2014 Sep 9; 64(10):997-1002. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.057.
14. Zomer E, Gurusamy K, Leach R, et al. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2016 Oct; 17(10):1001-1011. doi: 10.1111/obr.12433.
15. Ma C, Avenell A, Bolland M, et al. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2017 Nov 14; 359:j4849. doi: 10.1136/bmj.j4849.
16. Pagidipati NJ, Phelan M, Page C, et al. The importance of weight stabilization amongst those with overweight or obesity: results from a large health care system. Prev Med Rep. 2021 Oct 25; 24:101615. doi: 10.1016/j.pmedr.2021.101615.
17. Haase CL, Lopes S, Olsen AH, Satylganova A, Schnecke V, McEwan P. Weight loss and risk reduction of obesity-related outcomes in 0.5 million people: evidence from a UK primary care database. Int J Obes (Lond). 2021 Jun; 45(6):1249-1258. doi: 10.1038/s41366-021-00788-4.

18. Lăcătușu CM, Grigorescu ED, Floria M, Onofriescu A, Mihai BM. The Mediterranean Diet: From an Environment-Driven Food Culture to an Emerging Medical Prescription. Int J Environ Res Public Health. 2019 Mar 15; 16(6):942. doi: 10.3390/ijerph16060942.PMID: 30875998.
19. Delgado-Lista J, Alcala-Diaz JF, Torres-Peña JD, et al. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): a randomised controlled trial. Lancet. 2022 May 14; 399(10338):1876-1885. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00122-2.
20. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021 Sep 7; 42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
21. Rasmussen M, Lauridsen SV, Pedersen B, Backer V, Tønnesen H. Intensive versus short face-to-face smoking cessation interventions: a meta-analysis. Eur Respir Rev. 2022 Aug 23; 31(165):220063. doi: 10.1183/16000617.0063-2022.
22. Martinez-Morata I, Sanchez TR, Shimbo D, Navas-Acien A. Electronic cigarette use and blood pressure endpoints: a systematic review. Curr Hypertens Rep. 2020 Nov 23; 23(1):2. doi: 10.1007/s11906-020-01119-0.
23. Kim SY, Jeong SH, Joo HJ, Park M, Park E-C, Kim JH, et al. High prevalence of hypertension among smokers of conventional and e-cigarette: using the nationally representative community dwelling survey. Front Public Health. 2022 Oct 17; 10:919585. doi: 10.3389/fpubh.2022.919585.
24. Hanssen H, Boardman H, Deiseroth A, et al. Personalized exercise prescription in the prevention and treatment of arterial hypertension: a consensus document from the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the ESC Council on Hypertension. Eur J Prev Cardiol. 2022 Feb 19; 29(1):205-215. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa141.
25. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. Eur Heart J. 2021 Jan 1; 42(1):17-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa605.
26. Saco-Ledo G, Valenzuela PL, Ramírez-Jiménez M, Morales JS, Castillo-García A, Blumenthal JA, et al. Acute aerobic exercise induces short-term reductions in ambulatory blood pressure in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. Hypertension. 2021 Dec; 78(6):1844-1858. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18099.
27. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2007 Sep 8; 370(9590):829-840. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61303-8.
28. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med. 2008 Dec 4; 359(23):2417-2428. doi: 10.1056/NEJMoa0806182.
29. Nilsson PM. Hypertension and Diabetes. In: Holt RIG, Flyvbjerg A, editors. Textbook of Diabetes, Sixth Edition. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2024. p. 700-712.
30. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med. 2007 Aug; 120(8):713-719. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.08.033.
31. Ismail SA, Kebede MA, Wondafrash G, et al. Impact of optimal anti-proteinuric therapy on the prevention of diabetic kidney disease progression. Sci Rep. 2025 Jul 16; 15(1):25791. doi: 10.1038/s41598-025-09952-6.
32. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Diabetes Care. 2022 Dec 1; 45(12):3075-3090. doi: 10.2337/dci22-0027.

33. Patel J, Rassekh N, Fonarow GC, et al. Guideline-Directed Medical Therapy for the Treatment of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. Drugs. 2023 Jun; 83(9):747-759. doi: 10.1007/s40265-023-01887-4.
34. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2023 Oct 1; 44(37):3627-3639. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195.
35. Cutrell S, Alhomoud IS, Mehta A, Talasaz AH, Van Tassell B, Dixon DL. ACE-Inhibitors in Hypertension: A Historical Perspective and Current Insights. Curr Hypertens Rep. 2023 Sep; 25(9):243-250. doi: 10.1007/s11906-023-01248-2.
36. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al.; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2001 Sep 20; 345(12):861-869. doi: 10.1056/NEJMoa011161.
37. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al.; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001 Sep 20; 345(12):851-860. doi: 10.1056/NEJMoa011303.
38. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001 Sep 20; 345(12):870-878. doi: 10.1056/NEJMoa011489.
39. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al.; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet. 2002 Mar 23; 359(9311):1004-1010. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08090-X.
40. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al.; ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. Lancet. 2008 Aug 16; 372(9638):547-553. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61236-2.
41. Reinhart M, Puil L, Salzwedel DM, Wright JM. First-line diuretics versus other classes of antihypertensive drugs for hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Jul 13; 7(7):CD008161. doi: 10.1002/14651858.CD008161.pub3.
42. Scheen AJ. Type 2 Diabetes and thiazide diuretics. Curr Diab Rep. 2018 Feb 5; 18(2):6. doi: 10.1007/s11892-018-0976-6.
43. Shi Q, Nong K, Vandvik PO, et al. Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2023 Apr 6; 381:e074068. doi: 10.1136/bmj-2022-074068.
44. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. N Engl J Med. 2000 Mar 30; 342(13):905-912. doi: 10.1056/NEJM200003303421301.
45. Ray S, Banshi S, Shashank J, et al. Beta-blockers as the first line of treatment for hypertension management. J Assoc Physicians India. 2023 Sep; 71(9):95-100. doi: 10.59556/japi.71.0341.
46. Drygała S, Radzikowski M, Maciejczyk M. Beta-blockers and metabolic modulation: unraveling the complex interplay with glucose metabolism, inflammation and oxidative stress. Front Pharmacol. 2024 Dec 20; 15:1489657. doi: 10.3389/fphar.2024.1489657.
47. Esler M, Kjeldsen SE, Pathak A, Grassi G, Kreutz R, Mancia G. Diverse pharmacological properties, trial results, comorbidity prescribing and neural pathophysiology suggest European hypertension guideline downgrading of beta-blockers is not justified. Blood Press. 2022 Dec; 31(1):210-224. doi: 10.1080/08037051.2022.2110858.

48. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). JAMA, 2000 April 19; 283(15):1967-1975. doi:10.1001/jama.283.15.1967.
49. Zhu J, Chen N, Zhou M, et al. Calcium channel blockers versus other classes of drugs for hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2022 Jan 9; 1(1):CD003654. doi: 10.1002/14651858.CD003654.pub6.
50. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017 Sep; 40(9):1273-1284. doi: 10.2337/dci17-0026.
51. Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. Lancet. 2012 Aug 11; 380(9841):601-610. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60987-8.
52. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al.; ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med. 2012 Jul 26; 367(4):319-328. doi: 10.1056/NEJMoa1203858.
53. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: ameta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2014 May; 16(5):457-466. doi: 10.1111/dom.12244.
54. Oliva RV, BakrisGL. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. J Am Soc Hypertens. 2014 May; 8(5):330-339. doi: 10.1016/j.jash.2014.02.003.
55. Badve SV, Bilal A, Lee MMY, et al. Effects of GLP-1 receptor agonists on kidney and cardiovascular disease outcomes: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025 Jan; 13(1):15-28. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00271-7.
56. Ma X, Liu Z, Ilyas I, et al. GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs): cardiovascular actions and therapeutic potential. Int J Biol Sci. 2021 May 11; 17(8):2050-2068. doi: 10.7150/ijbs.59965.
57. Chan RJ, Helmeczi W, Hiremath SS. Revisiting resistant hypertension: a comprehensive review. Intern Med J. 2023 Oct; 53(10):1739-1751. doi: 10.1111/imj.16189.
58. Khedagi AM, Bello NA. Hypertensive Disorders of Pregnancy. Cardiol Clin. 2021 Feb; 39(1):77-90. doi: 10.1016/j.ccl.2020.09.005.
59. Jiang L, Tang K, Magee LA, et al. A global view of hypertensive disorders and diabetes mellitus during pregnancy. Nat Rev Endocrinol. 2022 Dec; 18(12):760-775. doi: 10.1038/s41574-022-00734-y.
60. Stephansson O, Sandström A. Can short- and long-term maternal and infant risks linked to hypertension and diabetes during pregnancy be reduced by therapy? J Intern Med. 2024 Sep; 296(3):216-233. doi: 10.1111/joim.13823.
61. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, et al. Treatment of diabetes in older adults: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2019 May 1; 104(5):1520-1574. doi: 10.1210/jc.2019-00198.
62. Yano Y, Rakugi H, Bakris GL, et al. Ontreatment blood pressure and cardiovascular outcomes in older adults with isolated systolic hypertension. Hypertension. 2017 Feb; 69(2):220-227. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08600.
63. Alwhaibi M. Potentially inappropriate medications use among older adults with comorbid diabetes and hypertension in an ambulatory care setting. J Diabetes Res. 2022 May 9; 2022:1591511. doi: 10.1155/2022/1591511.
64. Salvi P, SafarME, Labat C, Borghi C, Lacolley P, Benetos A; PARTAGE Study Investigators. Heart disease and changes in pulse wave velocity and pulse pressure amplification in the elderly over 80 years: the PARTAGE Study. J Hypertens. 2010 Oct; 28(10):2127-2133. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833c48de.

65. McEvoy JW, Chen Y, Rawlings A, et al. Diastolic blood pressure, subclinical myocardial damage, and cardiac events: implications for blood pressure control. J Am Coll Cardiol. 2016 Oct 18; 68(16):1713-1722. doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.754.
66. Benetos A, Rossignol P, Cherubini A, et al. Polypharmacy in the aging patient: management of hypertension in octogenarians. JAMA. 2015 Jul 14; 314(2):170-180. doi: 10.1001/jama.2015.7517.

Secțiunea 31. Impactul Psihologic al Diabetului

Capitolul 31.1. Depresia și anxietatea

Lorena Mihaela Grebenișan, Bianca Larisa Abalașei, Mariana Cornelia Tilinca

31.1.1. Tulburările depresive în diabet

Tulburările depresive afectează cu precădere afectul și se caracterizează prin dispoziție depresivă, pierderea interesului pentru nou, afectare cognitivă reversibilă, dar și a voinței, având un impact semnificativ în funcționalitatea globală a individului.[1]

31.1.1.1 Date epidemiologice

Depresia este cea mai întâlnită afecțiune psihică la pacienții diabetici, având o prevalență de două ori mai mare comparativ cu populația generală.[2] Depresia comorbidă complică semnificativ managementul afecțiunilor cronice, precum diabetul zaharat (DZ) și, astfel, evoluția clinică este mai nefavorabilă decât în situațiile în care afecțiunile apar izolat. Literatura de specialitate relatează că aproximativ15%-20% dintre pacienții cu DZ prezintă simptomatologie depresivă de intensitate moderată sau severă.[3] De cele mai multe ori aceasta este subdiagnosticată și netratată, acest lucru afectând complianța la tratament și ducând la apariția complicațiilor, scăderii calității vieții, creșterii mortalității pe termen lung.[4,5] Relația dintre cele două afecțiuni este una bidirecțională, fiecare dintre ele crescând riscul de apariție a celeilalte, ceea ce face ca această comorbiditate să necesite o atenție sporită și o abordare multidisciplinară.

31.1.1.2. Clasificare

Tabel 31.1.1. Clasificarea tulburărilor depresive conform DSM 5[1]

Tulburarea cu perturbare afectivă de tip disruptiv	Este caracterizată de iritare permanentă, însoțită de manifestări colerice, manifestată prin agresivitate verbală și comportamentală
Tulburarea depresivă majoră (TDM)	Se manifestă prin dispoziție depresivă care este prezentă majoritatea timpului, iar în funcție de intensitatea acesteia și alte manifestări, aceasta are diferite intensități. De asemenea, este necesar să se specifice dacă episodul este unic sau recurent
Tulburarea depresivă persistentă	Diferențierea de TDM este realizată de faptul că dispoziția depresivă este persistentă, cel puțin 2 ani
Tulburarea disforică premenstruală	Debutează în perioada premenstruală prin labilitate emoțională, iritabilitate, disforie care se ameliorează odată cu debutul menstruației
Tulburarea depresivă indusă de substanțe toxice sau medicamente	Simptomele specifice sindromului depresiv sunt induse de consumul unor substanțe toxice sau medicamente
Tulburarea depresivă secundară unei afecțiuni medicale	Simptomele specifice sindromului depresiv sunt secundare unei afecțiuni medicale ca cele endocrine, cardiovasculare, respiratorii, neurologice sau unor dezechilibre metabolice

31.1.1.3. Mecanisme fiziopatologice

Studiile referitoare la mecanismele fiziopatologice subliniază relația bidirecțională dintre depresie și diabet. Printre aceste mecanisme se numără:

- Inflamația cronică și neuroinflamația apare atât în depresie, cât și în DZ fiind evidențiată prin niveluri ridicate de citokine proinflamatorii (Interleukina-6, factorul de necroză tumorală alfa și interleukina 1β). Acestea joacă un rol important în disfuncția neuronală, interferează cu sistemele neurotransmițătorilor, cum ar fi serotonina sau dopamina și sunt implicate în rezistența la insulină;[6,7]

- Disfuncția axei hipotalamo-hipofizo-suprarenaliene și stresul neuroendocrin. În condiții de stres cronic are loc hiperactivarea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenaliene cu secreție excesivă de cortizol - hormon al stresului. Nivelurile crescute de cortizol contribuie la **rezistența la insulină** și are efecte neurotoxice asupra hipocampului, o regiune implicată în reglarea emoțiilor, afectând procesele de neurogeneză și amplificând simptomatologia depresivă;[8]
- Stresul oxidativ și disfuncția mitocondrială. Hiperglicemia cronică din DZ determină o eliberare excesivă de radicali liberi de oxigen care produc disfuncție mitocondrială și astfel contribuie la rezistența la insulină.[9,10] De asemenea, în depresie nivelurile crescute ale markerilor de stres oxidativ, consecutiv disfuncției mitocondriale ce are loc la nivel cerebral, alterează metabolismul neurotransmițătorilor serotonină, dopamină și reduce neuroplasticitatea;[11,12]
- Epigenetica și neuroplasticitatea. Studiile recente aduc în discuție implicarea BDNF-ului (Factorului neurotrofic derivat din creier) în patogeneza depresiei și a DZ. Stresul cronic și inflamația întâlnite în DZ și în depresie determină o reducere a nivelului de BDNF la nivel cerebral, astfel afectând neuroplasticitatea și favorizând apariția simptomelor depresive.[13–15]

31.1.1.4. Tablou clinic [1,16,17]

Depresia la pacienții diabetici poate avea o prezentare atipică cu predominanța acuzelor somatice. Adesea, simptomele depresiei se confundă cu manifestările diabetului, ceea ce face ca tulburarea să treacă neobservată, nediagnosticată și netratată corespunzător.

În plan afectiv, pacienții prezintă dispoziție depresivă, pierderea interesului pentru activitățile obișnuite, iritabilitate și anxietate difuză privind gestionarea patologiei de bază.

În plan cognitiv, se remarcă tulburări ale atenției cu dificultăți de concentrare și menținere a atenției. De asemenea, pacienții pot prezenta tulburări la nivelul memoriei de scurtă durată și un ritm ideativ mai încetinit. Pot apărea ruminații ideative pe tema stării de sănătate, anticipații negative, gânduri persistente de autodevalorizare, de incurabilitate, pacientul având convingerea că boala lui este imposibil de gestionat.

În ceea ce privește voința și activitatea voluntară, pacienții diabetici cu depresie vor prezenta o inhibiție motivațională și volițională, lipsă de interes pentru îngrijirea personală sau pentru monitorizarea și tratamentul diabetului, culminând cu sistarea acestuia din proprie inițiativă și ignorarea completă a indicațiilor medicului curant.

În plan somatic, pacientul diabetic poate acuza oboseală cronică, modificări ale apetitului, scădere sau creștere în greutate, dureri cronice (dureri musculare sau articulare, cefalee), tulburări gastrointestinale (greață, vărsături, constipație sau diaree) sau tulburări de somn (insomnie de adormire, treziri frecvente sau hipersomnie). Interpretarea eronată a acestei simptomatologii ca fiind exclusiv legată de DZ va duce la un control ineficient al glicemiei, la scăderea calității vieții și la un risc crescut de complicații din cauza tratamentului necorespunzător al tulburării afective nediagnosticate.

31.1.1.5. Screening și evaluare

Impactul negativ pe care depresia îl are la pacienții diabetici impune un screening și o evaluare periodică a acesteia pentru a preveni agravarea atât a afecțiunii psihice, cât și a patologiei metabolice. Indicat este ca screeningul pentru depresie să se efectueze la momentul diagnosticului, periodic, mai ales la pacienții care prezintă complicații și, de asemenea, la apariția semnelor de necomplianță la tratament, modificări comportamentale sau diminuarea calității vieții.[18]

Screeningul se realizează prin aplicarea unor instrumente validate pe populația românească, cum ar fi: Inventarul de Depresie Beck ,Chestionarul privind Starea de Sănătate a Pacientului-9 sau Scala de Depresie a Centrului de Studii Epidemiologice.[19,20]

31.1.1.6. Implicații ale tratamentului

Necesitatea și eficacitatea inițierii tratamentului medicamentos al depresiei la pacienții cu DZ este intens susținută și demonstrată în literatură. Selectarea antidepresivului este individualizată, în funcție de particularitățile pacientului și de afecțiunile asociate.[21–23] De asemenea, cercetările din domeniu sugerează diferențe importante între antidepresive în funcție de efectele favorabile sau nefavorabile pe care acestea le au asupra controlului glicemic sau greutății. În Tabelul 31.1.2. sunt prezentate principalele clase de antidepresive, împreună cu implicațiile lor metabolice la pacienții cu DZ.[24–26]

Tabelul 31.1.2. Clasificarea antidepresivelor după impactul metabolic la pacienții cu DZ

Clasa de medicamente	**Recomandat**	**Precauție/Evitat**
ISRS	Sertralina, Fluoxetina, Escitalopram	Paroxetina(↑ greutate)
IRSN	Duloxetina (↓ durere)	Venlafaxina (↑ TA)
Atipice	Bupropion (↓ greutate)	Mirtazapina ↑greutate
Triciclice	-	Amitriptilina (↑ glicemie)
Altele	Agomelatina(↓ greutate)	

Legendă: ISRS-Inhibitori selectivi ai recaptării Serotoninei, IRSN-Inhibitori ai recaptării Serotoninei și Noradrenalinei

Alături de terapia medicamentoasă, intervențiile non-farmacologice și-au demonstrat eficiența în cazul pacientului diabetic cu depresie, terapia cognitiv comportamentală fiind una dintre cele mai studiate intervenții. Aceasta contribuie semnificativ la ameliorarea simptomatologiei depresive, creșterea aderenței la tratament și îmbunătățirea calității vieții.[27] De asemenea, educația terapeutică, activitatea fizică regulată, tehnicile de relaxare favorizează reducerea distresului asociat afecțiunii cronice și a simptomelor depresive.[8,28]

31.1.1.7. Evoluție și prognostic

Depresia la pacienții diabetici are tendință spre recurență și cronicizare. Datele din literatură indică faptul că aceasta este asociată cu un nivel mai crescut al HbA1c, iar riscul de retinopatie, nefropatie sau neuropatie diabetică este mai ridicat.[29] Acești pacienți cel mai adesea neglijează monitorizarea glicemiei, nu mai respectă regimul alimentar și ignoră recomandările medicului specialist, ceea ce duce la o agravare a patologiei. Diagnosticul precoce și îngrijirea integrată sunt esențiale pentru îmbunătățirea rezultatelor.[30,31]

31.1.1.8. Impactul psihosocial

Depresia asociată unui DZ dezechilibrat afectează funcționalitatea pacientului în rolurile sociale, profesionale și familiale cu o scădere semnificativă a calității vieții.[32,33] Ajutorul specializat, implicarea activă din partea celor apropiați contribuie semnificativ la aderența la tratament și la ameliorarea statusului psihic.[34,35]

31.1.2. Tulburările anxioase în diabet

31.1.2.1. Date epidemiologice

Anxietatea, alături de depresie este o afecțiune psihică frecvent întâlnită la pacienții cu DZ cu o prevalență și o incidență mai mare comparativ cu populația generală. Femeile, statusul socioeconomic scăzut și tinerii prezintă un risc mai crescut de a dezvolta o tulburare din spectrul anxios. Conform literaturii de specialitate, printre cele mai des întâlnite în cazul pacienților diabetici sunt tulburarea de anxietate generalizată, fobia socială și tulburarea de panică.[36,37]

31.1.2.2. Clasificare

Tabel 31.1.3. Clasificarea tulburărilor anxioase conform DSM 5[1]

Tulburarea anxioasă de separare	Frică și anxietate excesive legată de posibilitatea de separare de persoana de atașament
Mutismul specific	Incapacitatea de a vorbi în public
Fobia specifică	Frică sau anxietate privind o situație sau un obiect specific
Tulburarea anxioasă socială	Frică sau anxietate marcată de teama ca individul ar putea fi evaluat de către ceilalți în diverse situații sociale
Tulburarea de panică	Recurența unor atacuri de panică și prin frica aferentă ca acestea s-ar putea repeta; manifestate prin semnele si simptomele specifice atacului de panică
Agorafobia	Frică sau anxietate marcată în legătură cu necesitatea de a utiliza transportul în comun, de spații deschise sau închise, statul la rând sau doar ieșirea din casă
Tulburarea anxioasă generalizată	Anxietate generalizată și anticipatorie legată de diverse evenimente care persistă cel puțin 6 luni
Tulburarea anxioasă indusă de substanțe toxice sau medicamente	Atacuri de panică sau anxietate marcată indusă de consumul unor substanțe toxice sau medicamente
Tulburarea anxioasă secundară unei afecțiuni medicale	Atacuri de panică sau anxietate marcată secundară unei afecțiuni medicale ca cele endocrine, cardiovasculare, respiratorii, neurologice sau unor dezechilibre metabolice

31.1.2.3. Mecanisme fiziopatologice

Anxietatea și depresia împărtășesc mecanisme fiziopatologice comune, precum disfuncția axei hipotalamo–hipofizo–adrenocorticale, dezechilibrele neurotransmițătorilor (serotonină, noradrenalină, acidul gamma-aminobutiric - GABA) și inflamația cronică. În anxietate, se remarcă în mod particular hiperactivarea amigdalei și a circuitelor de răspuns la pericol, asociate cu o sensibilitate crescută la stimuli de stres și o reactivitate fiziologică amplificată. Axa hipotalamo-hipofizo-suprarenaliană este adesea hiperactivă, iar nivelurile crescute de cortizol susțin un răspuns anxiogen persistent.[38–40]

31.1.2.4. Tablou clinic

Pacienții pot prezenta dificultăți de concentrare, îngrijorări excesive legate de complicațiile bolii, anticipații negative cu privire la apariția episoadelor de hipoglicemie, ruminații ideative referitoare la tratament, la posibilele greșeli pe care le face în legătură cu regimul pe care trebuie să-l urmeze. De asemenea, aceștia sunt mai iritabili, labili emoționali, tensionați, pot prezenta o teamă intensă, bruscă ce culminează cu apariția unui atac de panică. Senzația de moarte iminentă, frica de a pierde controlul din atacul de panică este acompaniată de simptome psihovegetative: palpitații, transpirații, tremor, dispnee, disconfort abdominal sau precordial.[1,16,17]

Pacienții se pot simți copleșiți de schimbările necesare pe care trebuie să le facă în stilul de viață, monitorizarea valorilor glicemice sau administrarea medicației. Orice abatere de la rutină poate declanșa reacții de vinovăție sau chiar un atac de panică. Teama de hipoglicemie poate duce la o monitorizare excesivă și nejustificată a valorilor glicemice, comportament ce poate interfera semnificativ cu activitățile zilnice. De asemenea, o fobie de ace se poate manifesta prin refuzul categoric al tratamentului injectabil.

31.1.2.5. Screening și evaluare

Având în vedere prevalența crescută a anxietății în DZ, evaluarea și screeningul ar trebui să fie efectuate periodic, mai ales în cazul pacienților cu un slab control glicemic, refuz categoric al inițierii unui tratament injectabil sau multiple afecțiuni asociate. Screeningul se poate realiza prin aplicarea unor scale validate pe populația din România cum ar fi: Chestionarul de Anxietate Generalizată sau Chestionarul pentru Anxietate Hamilton.[41,42]

31.1.2.6. Implicații ale tratamentului

Tratamentul tulburărilor anxioase constă într-o combinație de intervenții psihoterapeutice și farmacologice. În ceea ce privește farmacoterapia, de primă intenție sunt antidepresivele din clasa inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei. Sertralina, Fluoxetina și Escitalopramul, conform studiilor din domeniu, îmbunătățesc controlul glicemic.[25,43] Utilizarea benzodiazepinelor poate ameliora foarte rapid simptomatologia anxioasă. Cu toate acestea, se recomandă utilizarea pe termen scurt din cauza riscului crescut de dependență și sedare.

Terapia cognitiv comportamentală reprezintă principala terapie utilizată atât în cazul depresiei, cât și în cazul anxietății. Aceasta reduce semnificativ nivelul de stres și anxietatea asociată bolii, îmbunătățește controlul glicemic, aderența la tratament și calitatea vieții.[23,44] Cercetările relatează și în cazul anxietății faptul că terapiile de relaxare, programele de educație terapeutică, exercițiile fizice regulate și intervențiile bazate pe mindfulness contribuie semnificativ la ameliorarea anxietății.[42,45]

31.1.2.7. Evoluție și complicații

Anxietatea netratată afectează capacitatea pacientului de a-și autogestiona boala, reduce complianța la tratament și este asociată cu un risc mai mare de apariție a complicațiilor. Complicațiile generate de tulburarea de anxietate generalizată pot să determine sau să agraveze patologii psihiatrice preexistente ca depresia, tulburările de somn, dependența de etanol sau de substanțe.[46] De asemenea, tulburarea de anxietate este asociată cu simptome de tip somatic precum cefalee, tahicardie, tahipnee, manifestări gastrointestinale (greață, disconfort abdominal sau diaree) care pot să accentueze simptomatologia anxioasă.[47]

31.1.2.8. Impactul psihosocial

Tulburarea de anxietate poate avea un impact negativ asupra funcționării corespunzătoare a pacientului în rolurile existențiale. Astfel, aceasta poate determina o scădere a nivelului calității vieții.[48] Cercetările din literatura de specialitate au dovedit că pacienții diagnosticați cu această patologie utilizează serviciile medicale frecvent, atât în regim ambulatoriu, cât și în cadrul unităților de primiri urgențe.[49]

Bibliografie:

1. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, editors. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
2. Chireh B, Li M, D'Arcy C. Diabetes increases the risk of depression: A systematic review, meta-analysis and estimates of population attributable fractions based on prospective studies. Prev Med Rep. 2019 Jun;14:100822.
3. Khan ZD, Lutale J, Moledina SM. Prevalence of Depression and Associated Factors among Diabetic Patients in an Outpatient Diabetes Clinic. Psychiatry J. 2019 Jan 15;2019:1–6.
4. Ismail M, Seif MH, Metwally N, Neshnash M, Joudeh AI, Alsaadi M, et al. Prevalence and determinants of depression among patients with Type 2 diabetes mellitus attending family medicine clinics in Qatar. Am J Med Open. 2023 Jun;9:100014.
5. Cai J, Zhang S, Wu R, Huang J. Association between depression and diabetes mellitus and the impact of their comorbidity on mortality: Evidence from a nationally representative study. J Affect Disord. 2024 Jun;354:11–8.
6. Liu Y, Huang SY, Liu DL, Zeng XX, Pan XR, Peng J. Bidirectional relationship between diabetes mellitus and depression: Mechanisms and epidemiology. World J Psychiatry. 2024 Oct 19;14(10):1429–36.

7. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. Neuron. 2020 Jul;107(2):234–56.
8. Fanelli G, Raschi E, Hafez G, Matura S, Schiweck C, Poluzzi E, et al. The interface of depression and diabetes: treatment considerations. Transl Psychiatry [Internet]. 2025 Jan 24 [cited 2025 Jul 12];15(1). Available from: https://www.nature.com/articles/s41398-025-03234-5
9. Yousef H, Khandoker AH, Feng SF, Helf C, Jelinek HF. Inflammation, oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the progression of type II diabetes mellitus with coexisting hypertension. Front Endocrinol [Internet]. 2023 Jun 13 [cited 2025 Jul 12];14. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2023.1173402/full
10. Subba R, Sandhir R, Singh SP, Mallick BN, Mondal AC. Pathophysiology linking depression and type 2 diabetes: Psychotherapy, physical exercise, and fecal microbiome transplantation as damage control. Eur J Neurosci. 2021 Apr;53(8):2870–900.
11. Ji N, Lei M, Chen Y, Tian S, Li C, Zhang B. How Oxidative Stress Induces Depression? ASN Neuro [Internet]. 2023 Jan [cited 2025 Jul 12];15(1). Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1177/17590914231181037
12. Bhatt S, Nagappa AN, Patil CR. Role of oxidative stress in depression. Drug Discov Today. 2020 Jul;25(7):1270–6.
13. Correia AS, Cardoso A, Vale N. Oxidative Stress in Depression: The Link with the Stress Response, Neuroinflammation, Serotonin, Neurogenesis and Synaptic Plasticity. Antioxidants. 2023 Feb 13;12(2):470.
14. Moosaie F, Mohammadi S, Saghazadeh A, Dehghani Firouzabadi F, Rezaei N. Brain-derived neurotrophic factor in diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Hashimoto K, editor. PLOS ONE. 2023 Feb 14;18(2):e0268816.
15. Rozanska O, Uruska A, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Diabetes. Int J Mol Sci. 2020 Jan 28;21(3):841.
16. Aurel Nirestean. Curs de Psihiatrie. Targu Mures: University Press; 2014.
17. Aurel Nirestean, Emese Lukacs. Evaluare psihiatrica. Dinamica si particularitati. Editura University Press; 2024.
18. ALBaik M, Moharram M, Elsaid T, AlBaik S, AlDahan S, Alkhadhrawi N, et al. Screening for depression in diabetic Patients. Int J Med Sci Public Health. 2014;3(2):156.
19. Barnacle M, Strand MA, Werremeyer A, Maack B, Petry N. Depression Screening in Diabetes Care to Improve Outcomes: Are We Meeting the Challenge? Diabetes Educ. 2016 Oct;42(5):646–51.
20. Hermanns N, Caputo S, Dzida G, Khunti K, Meneghini LF, Snoek F. Screening, evaluation and management of depression in people with diabetes in primary care. Prim Care Diabetes. 2013 Apr;7(1):1–10.
21. Semenkovich K, Brown ME, Svrakic DM, Lustman PJ. Depression in Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence, Impact, and Treatment. Drugs. 2015 Apr;75(6):577–87.
22. Van Der Feltz-Cornelis C, Allen SF, Holt RIG, Roberts R, Nouwen A, Sartorius N. Treatment for comorbid depressive disorder or subthreshold depression in diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. Brain Behav [Internet]. 2021 Feb [cited 2025 Jul 13];11(2). Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/brb3.1981
23. Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with diabetes mellitus: an abridged Cochrane review. Diabet Med. 2014 Jul;31(7):773–86.
24. Taylor DM. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. 14th ed. Newark: John Wiley & Sons, Incorporated; 2021. 1 p.

25. Alruwaili NS, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Albuhadily AK, Ragab AE, Alenazi AA, et al. Antidepressants and type 2 diabetes: highways to knowns and unknowns. Diabetol Metab Syndr [Internet]. 2023 Aug 31 [cited 2025 Jul 12];15(1). Available from: https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-023-01149-z
26. Wu CS, Hsu LY, Pan YJ, Wang SH. Associations Between Antidepressant Use and Advanced Diabetes Outcomes in Patients with Depression and Diabetes Mellitus. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2021 Jul 14 [cited 2025 Jul 12]; Available from: https://academic.oup.com/jcem/advance-article/doi/10.1210/clinem/dgab443/6321009
27. Rustad JK, Musselman DL, Nemeroff CB. The relationship of depression and diabetes: Pathophysiological and treatment implications. Psychoneuroendocrinology. 2011 Oct;36(9):1276–86.
28. Arsh A, Afaq S, Carswell C, Bhatti MM, Ullah I, Siddiqi N. Effectiveness of physical activity in managing co-morbid depression in adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2023 May;329:448–59.
29. De Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of Depression and Diabetes Complications: A Meta-Analysis. Psychosom Med. 2001 Jul;63(4):619–30.
30. Adili F, Larijani B, Haghighatpanah M. Diabetic Patients: Psychological Aspects. Ann N Y Acad Sci. 2006 Nov;1084(1):329–49.
31. Piette JD, Richardson C, Valenstein M. Addressing the needs of patients with multiple chronic illnesses: the case of diabetes and depression. Am J Manag Care. 2004 Feb;10(2 Pt 2):152–62.
32. Abualhamael SA, Baig M, Alghamdi W, Gazzaz ZJ, Al-Hayani M, Bazi A. Quality of life, stress, anxiety and depression and associated factors among people with type 2 diabetes mellitus in Western region Saudi Arabia. Front Psychiatry [Internet]. 2024 Jan 15 [cited 2025 Jul 12];14. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2023.1282249/full
33. Bhat NA, Muliyala KP, Chaturvedi SK. Psychological Aspects of Diabetes. EMJ Diabetes. 2020 Nov 10;90–8.
34. Azmiardi A, Murti B, Febrinasari RP, Tamtomo DG. Low Social Support and Risk for Depression in People With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. J Prev Med Public Health Yebang Uihakhoe Chi. 2022 Jan;55(1):37–48.
35. Beverly EA, Ritholz MD, Dhanyamraju K. The buffering effect of social support on diabetes distress and depressive symptoms in adults with Type 1 and Type 2 diabetes. Diabet Med [Internet]. 2021 Apr [cited 2025 Jul 12];38(4). Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dme.14472
36. Chaturvedi SK, Manche Gowda S, Ahmed HU, Alosaimi FD, Andreone N, Bobrov A, et al. More anxious than depressed: prevalence and correlates in a 15-nation study of anxiety disorders in people with type 2 diabetes mellitus. Gen Psychiatry. 2019 Aug;32(4):e100076.
37. Singh M, Shergill GS, Bhatt G, Gill Z. Prevalence of Depression and Anxiety in Patients with Diabetes Mellitus at a Secondary Level Government Health-Care Facility in Northern India. Ann Indian Psychiatry. 2023 Jul;7(3):221–5.
38. Adwas A et al. Anxiety: Insights into Signs, Symptoms, Etiology, Pathophysiology, and Treatment. East Afr Sch J Med Sci. 2019 Oct;2(10).
39. Zhou Y, Dong Z, A R, Liao Z, Guo J, Liu C, et al. The prevalence of impaired glucose regulation in anxiety disorder patients and the relationship with hypothalamic–pituitary–adrenal axis and hypothalamic–pituitary–thyroid axis activity. J Evid-Based Med. 2019 Feb;12(1):51–5.
40. Gonzalez JS, Hood KK, Esbitt SA, Mukherji S, Kane NS, Jacobson A. Psychiatric and Psychosocial Issues Among Individuals Living With Diabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, Meigs JB, et al., editors. Diabetes in America [Internet]. 3rd ed. Bethesda

(MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018 [cited 2025 Jul 13]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567974/
41. Sharma K, Dhungana G, Adhikari S, Bista Pandey A, Sharma M. Depression and Anxiety among Patients with Type II Diabetes Mellitus in Chitwan Medical College Teaching Hospital, Nepal. Grypdonck MHF, editor. Nurs Res Pract. 2021 Jan 13;2021:1–8.
42. Bickett A, Tapp H. Anxiety and diabetes: Innovative approaches to management in primary care. Exp Biol Med. 2016 Sep;241(15):1724–31.
43. M. Hennings J, Schaaf L, Fulda S. Glucose Metabolism and Antidepressant Medication. Curr Pharm Des. 2012 Oct 13;18(36):5900–19.
44. Franquez RT, De Souza IM, Bergamaschi CDC. Interventions for depression and anxiety among people with diabetes mellitus: Review of systematic reviews. Lau Y, editor. PLOS ONE. 2023 Feb 9;18(2):e0281376.
45. Ebrahem SM, Masry SE. Effect of relaxation therapy on depression, anxiety, stress and quality of life among diabetic patients. Clin Nurs Stud. 2017 Jan 19;5(1):35.
46. Smaoui N, Feki I, Feki R, Baati I, Masmoudi J, Jaoua A. Anxiety Disorders: Psychiatric Complications. Eur Psychiatry. 2015 Mar;30:1117.
47. Wang W, Yao M, Li S, Lv Y, Lu Y, Fan Y, et al. The relationship between anxiety symptoms and gastrointestinal symptoms in gastroenterology outpatients aged 6 to 18 years with the mediating role of sleep quality. Sci Rep [Internet]. 2025 May 1 [cited 2025 Jul 14];15(1). Available from: https://www.nature.com/articles/s41598-025-00367-x
48. Wilmer MT, Anderson K, Reynolds M. Correlates of Quality of Life in Anxiety Disorders: Review of Recent Research. Curr Psychiatry Rep [Internet]. 2021 Nov [cited 2025 Jul 14];23(11). Available from: https://link.springer.com/10.1007/s11920-021-01290-4
49. Abar B, Holub A, Lee J, DeRienzo V, Nobay F. Depression and Anxiety Among Emergency Department Patients: Utilization and Barriers to Care. Kuehl DR, editor. Acad Emerg Med. 2017 Oct;24(10):1286–9.

Capitolul 31.2. Tulburările cognitive

Lorena Mihaela Grebenișan, Bianca Larisa Abalașei, Mariana Cornelia Tilinca

Tulburările neurocognitive reprezintă un grup de afecțiuni cu etiologie multiplă (degenerativă, vasculară, traumatică, neurologică, infecțioasă sau metabolică) caracterizate prin deteriorarea progresivă a funcțiilor cognitive.[1] Astfel, aceste patologii afectează într-o măsură variabilă funcțiile psihice precum conștiința, atenția, memoria, gândirea, limbajul, afectul, voința și activitatea, interferând semnificativ cu autonomia și funcționarea zilnică a individului.[2]

31.2.1.Date epidemiologice

Mai multe studii epidemiologice au evidențiat de-a lungul timpului faptul că diabetul zaharat (DZ) este un factor de risc important în tulburările neurocognitive.[3] Având în vedere prevalența crescută a DZ, adesea, tulburările neurocognitive sunt diagnosticate în fazele avansate ale bolii întrucât acestea progresează rapid, fiind mediate prin mai multe mecanisme.[4]

Prevalența tulburărilor neurocognitive variază. Conform Organizației Mondiale a Sănătății în anul 2021, 57 milioane de persoane au fost diagnosticate cu această patologie. Anual aproximativ 10 milioane de persoane sunt nou diagnosticate, iar în viitor se preconizează că patologia neurocognitivă va deveni o problemă majoră de sănătate publică la nivel global.[5] Factorii de risc în patologia neurocognitivă sunt reprezentați cu precădere de cei de natură cardiovasculară ca hipertensiunea arterială, dislipidemia, la care se adaugă DZ, sedentarismul, fumatul și obezitatea.[6] Pe lângă factorii de risc amintiți anterior, factorii psihosociali ca izolarea socială, activitate cu un nivel redus de complexitate, dar și volumul crescut de muncă, stresul, stările de anxietate, depresia sau traumatismele cranio-cerebrale joacă un rol la fel de important în dezvoltarea tulburării neurocognitive.[7] Amintim de asemenea, factorii genetici precum prezența mutațiilor în genele APP (proteina precursor al amiloidului β), PSEN1 (Presenilina 1), PSEN 2 (Presenilina 2) care determină debutul precoce a tulburării neurocognitive majore în boala Alzheimer.[8]

31.2.2. Clasificare

Clasificarea tulburărilor neurocognitive se realizează după severitate și după factorul etiologic conform criteriilor DSM-5.[9] Această abordare facilitează recunoașterea precoce a tulburării neurocognitive, cât și diferențierea acestora între formele reversibile și ireversibile.[10] În continuare sunt prezentate sistematizat tulburările neurocognitive în funcție de severitate și de factorul etiologic.

Conform DSM-5, pe lângă tulburările neurocognitive minoră și majoră, este inclus și delirul, o tulburare neurocognitivă acută care se caracterizează prin debut brusc (ore sau zile), fluctuații ale nivelului de conștiență, tulburări de atenție și afectare suplimentară a cogniției față de starea anterioară de funcționare.[9] Este important de menționat faptul că delirul este de obicei reversibil și poate apărea în contextul intoxicațiilor cu substanțe, sevrajului, administrării de medicamente, unei afecțiuni medicale sau poate avea etiologie multiplă.[9,11]

Tabel 31.2.2.1. Clasificarea tulburărilor neurocognitive după severitate conform DSM-5[9]

Tulburarea neurocognitivă ușoară	• Declinul este ușor și apare în unul sau mai multe domenii cognitive; • Declinul cognitiv, chiar dacă este ușor, este remarcat de pacient, de o persoană apropiată pacientului sau de către medicul curant; • Deficitul cognitiv nu afectează funcționarea în rolurile vieții, pacientul păstrându-și independența.

Tulburarea neurocognitivă majoră	• Declinul este semnificativ și apare în unul sau mai multe domenii cognitive; • Declinul cognitiv este remarcat de pacient, de o persoană apropiată pacientului sau de către medicul curant; • Deficitul cognitiv afectează funcționarea în rolurile vieții, pacientul având nevoie de asistență

Tabel 31.2.2.2 Clasificarea tulburărilor neurocognitive în funcție de factorul etiologic conform DSM-5[9]

Tulburări neurocognitive degenerative	Boala Alzheimer
	Demența fronto-temporală
	Tulburarea neurocognitivă cu corpi Lewy
Tulburare neurocognitivă vasculară	Tulburarea neurocognitivă vasculară
Tulburări neurocognitive secundare traumei	Tulburarea neurocognitivă secundară unui traumatism cranio-cerebral
Tulburări neurocognitive secundare bolilor infecțioase	Tulburarea neurocognitivă secundară infecției HIV
	Tulburarea neurocognitivă secundară bolii prionice
Tulburări neurocognitive secundare bolilor neurologice	Tulburarea neurocognitivă secundară bolii Huntington
	Tulburarea neurocognitivă secundară bolii Parkinson
Tulburări neurocognitive secundare unei afecțiuni medicale	Leziuni structurale, hipoxie, afecțiuni endocrine, tulburări de nutriție, afecțiuni autoimune, afecțiuni metabolice – diabet zaharat, alte boli neurologice (epilepsie, scleroză multiplă), insuficiență hepatică sau renală
Tulburări neurocognitive induse de substanțe sau medicamente	Tulburări neurocognitive induse de: alcool; substanțe inhalante; sedative, hipnotice sau anxiolitice; substanțe necunoscute
Tulburări neurocognitive cu etiologie multiplă	Cele menționate anterior pot fi asociate

31.2.3. Mecanismele fiziopatologice

Pentru ca sistemul nervos să funcționeze în parametri fiziologici, este nevoie ca perfuzia cerebrală și concentrația plasmatică a glucozei, principalii nutrienți să fie menținuți în limite optime.[12]

O parte dintre dezechilibrele metabolice sunt reprezentate de rezistența la insulină, variațiile patologice ale glicemiei și dislipidemie.[13] Astfel, rezistența crescută la insulină determină acumularea de β amiloid și fosforilarea proteinei TAU responsabile de apariția tulburării neurocognitive.[14] Hiperglicemia prelungită produce glucotoxicitate care acționează asupra dopaminei prin produșii avansați de glicozilare (AGE) și a metilglioxalului (MGO).[15,16] Pe de altă parte hipoglicemia prelungită și modificările structurale cerebrale din tulburarea neurocognitivă agravează simptomatologia de tip demențial.[15]

Hipoperfuzia cerebrală joacă un rol esențial atât în tulburarea neurocognitivă de tip vascular, dar și în Alzheimer, fiind demonstrat în studiile recente faptul că în depunerea de β amiloid aceasta are un rol major.[17,18]

Atât inflamația sistemică, cât și cea cerebrală contribuie la agravarea patologiei neurocognitive. Astfel, a fost demonstrat faptul că insulina poate stimula activitatea citokinelor proinflamatorii precum factorul de necroză tumorală alfa (α-TNF) și interleukina-6 (IL6) care influențează negativ metabolismul β amiloidului, favorizând acumularea acestuia la nivel cerebral.[19]

Factorul neurotrofic derivat din creier (BDNF) este influențat în mod negativ de produșii avansați de glicare, dar și de rezistența la insulină, determinând agravarea simptomatologiei de tip demențial.[20]

Homeostazia neurotransmițătorilor precum dopamina, serotonina, acetilcolina sau GABA este esențială pentru funcționarea optimă a sistemului nervos central.[21]

31.2.4. Tablou clinic

Manifestările clinice variază în funcție de nivelul afectării cognitive, de la tulburări ușoare ale memoriei și atenției și până la incapacitatea de a funcționa în rolurile vieții.[22]

În cazul tulburării cognitive ușoare *atitudinea* poate fi nesigură, jenată, colaborarea se realizează de obicei cu ușurință, pacientul fiind lucid, orientat temporo-spațial și având conștiința tulburării psihice actuale. În ceea ce privește *atenția*, se poate observa o scădere a capacității de concentrare consecutiv afectării memoriei de fixare, ritmul gândirii poate fi încetinit, având nevoie de mai mult timp pentru a elabora judecăți și raționamente, limbajul fiind de asemenea mai lent. În ceea ce privește *afectivitatea*, se pot asocia stări de tristețe, anxietate, iar în cazul *voinței* se pot întâlni hipobulie, deficit motivațional, asociindu-se un randament scăzut în activități, *viața instinctuală* poate fi ușor diminuată, iar ritmul nictemeral poate fi afectat prin apariția insomniilor.[23,24]

În cazul tulburării neurocognitive majore atitudinea poate fi nesigură, jenată sau chiar pasivă sau dezinhibată, colaborarea de cele mai multe ori se realizează cu dificultate, pacientul având episoade confuzive recurente cu dezorientare temporo-spațială, ajungând să nu aibă conștiința tulburării psihice. În cazurile avansate ale bolii pot să apară tulburările de percepție ca iluziile sau halucinațiile care pot fi polisenzoriale, atenția este abolită, memoria fiind profund afectată, pot să apară false recunoașteri, non-recunoașteri, confabulații, ecmnezii, pseudoreminiscențe. În cazul gândirii se evidențiază un ritm încetinit, uneori prezintă dezorganizare ideativă, cu dificultăți de abstractizare, generalizare, analizare și sinteză. În stadiile avansate ale deteriorării cognitive pot apărea ideile delirante nesistematizate. Afectivitatea se manifestă prin dispoziție depresivă, anxietate, care poate fi înlocuită de euforie în demențele fronto-temporale sau apatie. În cazul voinței se remarcă hipobulie cu deficit motivațional care poate asocia un comportament impulsiv, imprevizibil, stereotipii și perseverații motorii în stadiile avansate. Viața instinctuală este modificată global, iar ritmul nictemeral în fazele avansate poate fi inversat.[23,24]

31.2.5. Screening și evaluare

Screeningul se poate realiza prin aplicarea unor scale ușor de administrat care poate orienta medicul diabetolog în vederea redirecționării pacientului către medicul psihiatru. Astfel, aplicarea scalelor Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Mini-Mental State Examen (MMSE) sau testul ceasului, se poate realiza rapid de către medicul diabetolog, fără să necesite pregătire prealabilă.[25]

31.2.6. Tratament

Tratamentul tulburării neurocognitive vizează încetinirea progresiei bolii, acesta fiind reprezentat de antidemențiale.[26] În vederea tratării comorbidităților asociate ca depresia sau tulburările de somn, dar și pentru controlul tulburărilor de comportament sau a tulburărilor de percepție se pot asocia cu precauție datorită posibilelor reacții adverse, diverse clase de medicamente ca antidepresive, antipsihotice, timostabilizatoare sau hipnoinductoare.[27–31] Un rol important îl au și troficele cerebrale care contribuie la menținerea unei perfuzii adecvate, cât și la stimularea proteinei BDNF care susține funcția sinaptică și neurogeneza.[32] Medicația se va alege în funcție de particularitățile și comorbiditățile asociate ale pacientului, prin evaluarea atentă a raportului risc beneficiu.[33] Mai jos este abordat tratamentul antidemențial și potențialele efecte pe care le poate avea asupra pacientului diagnosticat cu DZ.

Tabel 31.2.6 Tratamentul medicamentos al tulburărilor neurocognitive majore[34,35]

Clasa de medicamente	Substanța activă	Considerații la pacientul diabetic
Inhibitori de colinesterază	Donepezil	Pot cauza tulburări digestive (greață, vărsături, diaree, dureri abdominale, hipersecreție salivară) cu scădere în greutate
	Galantamină	

Inhibitori de colinesterază și butirilcolinesterază	Rivastigmină	Pot cauza tulburări digestive (greață, vărsături, diaree, dispepsie, dureri abdominale) cu scădere în greutate
Modulatori ai receptorilor NMDA	Memantină	Constipație, vărsături

În ceea ce privește medicația antidiabetică și efectele sale asupra cogniției, cercetările actuale au demonstrat faptul că biguanidele reduc inflamația și stresul oxidativ, contribuind la îmbunătățirea acesteia.[36] De asemenea, inhibitorii DPP-4 și agoniștii receptorilor GLP-1 pot reduce inflamația cerebrală, stresul oxidativ și apoptoza neuronală, având un efect neuroprotector.[37,38]

31.2.7. Evoluție și complicații

Tulburarea neurocognitivă majoră are o evoluție cronică, progresivă, care poate fi accelerată de coexistența DZ.[39]

Tulburarea neurocognitivă majoră conduce la multiple complicații printre care, pierderea progresivă a autonomiei, tulburări de comportament, malnutriție, risc crescut de infecții și tulburări de echilibru care pot conduce la căderi și imobilizare.[40] Pe lângă cele menționate anterior, oscilațiile glicemice în cazul pacienților diagnosticați cu tulburare neurocognitivă pot agrava simptomatologia acestora.[41]

31.2.8. Impactul psihosocial

Pacientul care suferă de tulburare neurocognitivă majoră ajunge cu timpul să-și piardă capacitatea de a se autoîngriji și autodeservi, având nevoie de sprijin permanent din partea unei terțe persoane.[42] Pierderea autonomiei are un impact major negativ asupra calității vieții pacientului și a familiei.[43] În acest context este necesară monitorizarea permanentă a evoluției clinice și ajustarea tratamentului în funcție de nevoile pacientului.

Bibliografie:

1. Jones KC. Update on Major Neurocognitive Disorders. Focus. 2021 Jul;19(3):271–81.
2. Cipriani G, Danti S, Picchi L, Nuti A, Fiorino MD. Daily functioning and dementia. Dement Neuropsychol. 2020;14(2):93–102.
3. Sebastian MJ, Khan SK, Pappachan JM, Jeeyavudeen MS. Diabetes and cognitive function: An evidence-based current perspective. World J Diabetes. 2023 Feb 15;14(2):92–109.
4. Zilliox LA, Chadrasekaran K, Kwan JY, Russell JW. Diabetes and Cognitive Impairment. Curr Diab Rep. 2016 Sep;16(9).
5. World Health Organization. Dementia [Internet]. World Health Organization. 2025 [cited 2025 Jul 13]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia
6. Wolfova K, Kucera M, Cermakova P. Risk and protective factors of neurocognitive disorders in older adults in Central and Eastern Europe: A systematic review of population-based studies. Bayer A, editor. PLOS ONE. 2021 Nov 30;16(11):e0260549.
7. Abdelaziz AS, Sayed HH, Ibrahim O, Elhusseiny A, Tantawy AE. Assessment of prevalence, risk factors, and neuropsychiatric symptoms of mild neurocognitive disorder among elderly in Suez Canal Area. Middle East Curr Psychiatry. 2024 Oct 8;31(1).
8. Kuhn HG, Skau S, Nyberg J. A lifetime perspective on risk factors for cognitive decline with a special focus on early events. Cereb Circ - Cogn Behav. 2024;6:100217.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed, text rev. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing;

10. Dumas A, Destrebecq F, Esposito G, Suchonova D, Steen Frederiksen K. Rethinking the detection and diagnosis of Alzheimer's disease: Outcomes of a European Brain Council project. Aging Brain. 2023;4:100093.
11. Stollings JL, Kotfis K, Chanques G, Pun BT, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in critical illness: clinical manifestations, outcomes, and management. Intensive Care Med. 2021 Oct;47(10):1089–103.
12. Markousis-Mavrogenis G, Bacopoulou F, Kolovou G, Pons MR, Giannakopoulou A, Papavasiliou A, et al. Pathophysiology of cognitive dysfunction and the role of combined brain/heart magnetic resonance imaging (Review). Exp Ther Med. 2022 Jul 14;24(3).
13. Yates KF, Sweat V, Yau PL, Turchiano MM, Convit A. Impact of Metabolic Syndrome on Cognition and Brain: A Selected Review of the Literature. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012 Sep;32(9):2060–7.
14. De Galan BE. Diabetes and brain disorders, a new role for insulin? Neurosci Biobehav Rev. 2024 Aug;163:105775.
15. Lin Y, Gong Z, Ma C, Wang Z, Wang K. Relationship between glycemic control and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. Front Aging Neurosci. 2023 Jan 26;15.
16. Wei SL, Yang Y, Si WY, Zhou Y, Li T, Du T, et al. Methylglyoxal suppresses microglia inflammatory response through NRF2-IκBζ pathway. Redox Biol. 2023 Sep;65:102843.
17. You TY, Dong Q, Cui M. Emerging Links between Cerebral Blood Flow Regulation and Cognitive Decline: A Role for Brain Microvascular Pericytes. Aging Dis. 2022;0.
18. Desai B, Edwards O, Beishon L. The role of cerebral blood flow in the pathogenesis of Alzheimer's Disease Dementia. Aging Health Res. 2024 Jun;4(2):100188.
19. Mohamed-Mohamed H, García-Morales V, Sánchez Lara EM, González-Acedo A, Pardo-Moreno T, Tovar-Gálvez MI, et al. Physiological Mechanisms Inherent to Diabetes Involved in the Development of Dementia: Alzheimer's Disease. Neurol Int. 2023 Oct 10;15(4):1253–72.
20. Rozanska O, Uruska A, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Diabetes. Int J Mol Sci. 2020 Jan 28;21(3):841.
21. Teleanu RI, Niculescu AG, Roza E, Vladâcenco O, Grumezescu AM, Teleanu DM. Neurotransmitters—Key Factors in Neurological and Neurodegenerative Disorders of the Central Nervous System. Int J Mol Sci. 2022 May 25;23(11):5954.
22. McDonald WM. Overview of Neurocognitive Disorders. Focus. 2017 Jan;15(1):4–12.
23. Nireștean A. Curs de psihiatrie. Târgu Mureș: University Press; 2015.
24. Nireștean A, Lukács E. Evaluare psihiatrică. Dinamica și particularități. Rev. ed. Târgu Mureș: University Press; 2024.
25. Siddiqui M, Nyahoda T, Traber C, Elliott S, Wang V, Toledo-Franco L, et al. Screening for Cognitive Impairment in Primary Care: Rationale and Tools. Mo Med. 2023;120(6):431–9.
26. Caramelli P, Marinho V, Laks J, Coletta MVD, Stella F, Camargos EF, et al. Treatment of dementia: recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. Dement Neuropsychol. 2022 Sep;16(3 Suppl 1):88–100.
27. Basubrain OS. Rethinking antipsychotic use in dementia: a literature review on efficacy, safety, and alternatives. Romanian J Med Pract. 2024 Mar 31;19(1):84–91.
28. Magierski R, Sobow T, Schwertner E, Religa D. Pharmacotherapy of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: State of the Art and Future Progress. Front Pharmacol. 2020 Jul 31;11.
29. Mo M, Abzhandadze T, Hoang MT, Sacuiu S, Jurado PG, Pereira JB, et al. Antidepressant use and cognitive decline in patients with dementia: a national cohort study. BMC Med. 2025 Feb 25;23(1).

30. Yeh Y, Ouyang W. Mood stabilizers for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: An update review. Kaohsiung J Med Sci. 2012 Apr;28(4):185–93.
31. Richardson K, Savva GM, Boyd PJ, Aldus C, Maidment I, Pakpahan E, et al. Non-benzodiazepine hypnotic use for sleep disturbance in people aged over 55 years living with dementia: a series of cohort studies. Health Technol Assess. 2021 Jan;25(1):1–202.
32. Alqahtani SM, Al-kuraishy HM, Al Gareeb AI, Albuhadily AK, Alexiou A, Papadakis M, et al. Unlocking Alzheimer's Disease: The Role of BDNF Signaling in Neuropathology and Treatment. NeuroMolecular Med. 2025 May 17;27(1).
33. Page AT, Potter K, Clifford R, McLachlan AJ, Etherton-Beer C. Medication appropriateness tool for co-morbid health conditions in dementia: consensus recommendations from a multidisciplinary expert panel. Intern Med J. 2016 Oct;46(10):1189–97.
34. Stahl, Stephen M. Psihofarmacologie. Baze neuroștiințifice și aplicații practice. 4th rev. ed. București: Callisto; 2018. 620 p.
35. Taylor, David M, Barnes, Thomas R. E., Young, Allan H. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. 15th ed. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2025.
36. Zhang JH, Zhang XY, Sun YQ, Lv RH, Chen M, Li M. Metformin use is associated with a reduced risk of cognitive impairment in adults with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Front Neurosci. 2022;16:984559.
37. Jiang X, Li J, Yao X, Ding H, Gu A, Zhou Z. Neuroprotective effects of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor on Alzheimer's disease: a narrative review. Front Pharmacol. 2024;15:1361651.
38. Diz-Chaves Y, Mastoor Z, Spuch C, González-Matías LC, Mallo F. Anti-Inflammatory Effects of GLP-1 Receptor Activation in the Brain in Neurodegenerative Diseases. Int J Mol Sci. 2022 Aug 24;23(17):9583.
39. Ding X, Yin L, Zhang L, Zhang Y, Zha T, Zhang W, et al. Diabetes accelerates Alzheimer's disease progression in the first year post mild cognitive impairment diagnosis. Alzheimers Dement. 2024 Jul;20(7):4583–93.
40. Anil Kumar, Jaskirat Sidhu, Forshing Lui, Jack W. Tsao. Alzheimer Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
41. Yu X, He H, Wen J, Xu X, Ruan Z, Hu R, et al. Diabetes-related cognitive impairment: Mechanisms, symptoms, and treatments. Open Med Wars Pol. 2025;20(1):20241091.
42. Culberson JW, Kopel J, Sehar U, Reddy PH. Urgent needs of caregiving in ageing populations with Alzheimer's disease and other chronic conditions: Support our loved ones. Ageing Res Rev. 2023 Sep;90:102001.
43. Daley S, Murray J, Farina N, Page TE, Brown A, Basset T, et al. Understanding the quality of life of family carers of people with dementia: Development of a new conceptual framework. Int J Geriatr Psychiatry. 2019 Jan;34(1):79–86.

Capitolul 31.3. Tulburările de somn

Lorena Mihaela Grebenișan, Bianca Larisa Abalașei, Mariana Cornelia Tilinca

Tulburările de somn cuprind un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin modificări ale calității și duratei nesatisfăcătoare a somnului.[1] Insomnia persistentă reprezintă un factor de risc atât pentru alte boli psihice, cât și pentru diabetul zaharat (DZ).[2]

31.3.1. Date epidemiologice

Tulburările de somn sunt printre cele mai frecvente afecțiuni psihiatrice ce se întâlnesc în populația generală.[3] Literatura de specialitate indică faptul că sindromul de apnee obstructivă în somn este cea mai frecventă tulburare de somn, fiind urmată de calitatea scăzută a somnului și de insomniile mixte[4], femeile fiind mai afectate decât bărbații.[5] De asemenea, prevalența tulburărilor de somn este mai crescută la pacienții diagnosticați cu DZ.[3]

31.3.2. Clasificare

Tabel 31.3.2. Clasificarea tulburărilor de somn conform DSM 5[1]

	Tulburarea de somn	Descriere	Considerații la pacientul diabetic
Tulburările ciclului somn-veghe	Tulburarea de insomnie	Dificultăți de adormire sau menținere a somnului	Frecvență crescută în DZ, poate fi cauzată de hiperglicemie, polakiurie și durerile din neuropatie[6]
	Tulburarea de hipersomnie	Somnolență excesivă deși pacientul doarme minim 7 ore în cursul nopții	Poate să apară secundar apneei de somn nediagnosticate[7]
	Narcolepsie	Nevoie imperioasă de somn	-
Tulburările de somn asociate respirației	Apneea/hipopneea obstructivă de somn	Episoade repetate de obstrucție a căilor aeriene superioare	Foarte frecventă în DZ (70-85%), se asociază cu obezitate, glicemia este controlată cu dificultate[8]
	Apneea centrală de somn	Episoade repetate de apnee/hipopnee cauzate de variația efortului respirator	Este rară, poate să apară în neuropatia autonomă severă[9]
	Hipoventilația asociată somnului	Episoade de reducere a respirației însoțite de niveluri crescute ale CO^2	Apare în DZ complicat, mai ales la pacienții obezi[10]
Tulburările ciclului somn-veghe asociate ritmului circadian		Fragmentarea somnului din cauza intervenției unui factor exogen	Crește riscul de a dezvolta DZ prin afectarea secreției de insulină și creșterea rezistenței la insulină[11]
Parasomniile	Tulburările de trezire în timpul fazei fără mișcări oculare rapide a somnului	Comportamente automate (somnambulism, teroare de somn) în timpul somnului profund	-
	Tulburarea cu coșmaruri nocturne	Apariția unor visuri de lungă durată neplăcute pentru pacient	-
	Tulburarea comportamentului în timpul fazei cu mișcări oculare rapide a somnului	Episoade repetate de trezire asociate cu comportamente motorii complexe sau verbale după care pacientul se trezește complet și nu este confuz	-
	Sindromul picioarelor neliniștite	Nevoia irezistibilă de a-și mișca picioarele în timpul nopții asociată cu furnicături, tremurături, înțepături	Este frecvent la pacienții diagnosticați cu DZ și neuropatie periferică, afectează calitatea somnului[12]

Tulburarea de somn indusă de substanțe sau medicamente	Perturbarea somnului din cauza unei substanțe exogene	Apare frecvent la pacienții cu multiple terapii[13]

31.3.3. Mecanismele fiziopatologice

Activarea sistemului nervos simpatic determină concentrații crescute de catecolamine ca epinefrina și norepinefrina. Nivelurile crescute ale acestora sunt asociate cu tulburările de somn determinând fragmentarea acestuia, reducerea duratei de somn profund, ceea ce conduce la creșterea rezistenței la insulină concomitent cu apariția dezechilibrelor concentrațiilor de glucoză.[8]

Hiperactivarea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenaliene determină creșterea secreției de ACTH și, consecutiv, de cortizol care perturbă ritmul circadian, favorizând starea de veghe și insomnia.[14,15]

Inflamația joacă un rol important în tulburările de somn, relația fiind bidirecțională. Nivelurile crescute de proteina C reactivă și interleukină-6 afectează în profunzime somnul. De asemenea, tulburările de somn întrețin și chiar amplifică răspunsul inflamator.[16]

Calitatea scăzută, durata insuficientă a somnului, insomnia și apneea obstructivă de somn au fost asociate cu un risc crescut de DZ.[17] Astfel, tulburările de somn, pot induce creșterea inflamației, dezechilibre ale metabolismului glucozei, rezistență la insulină, mecanisme prin care contribuie la creșterea riscului de a dezvolta DZ.[18] Aceste mecanisme sunt întreținute și agravate de DZ, determinând un cerc vicios între tulburările de somn și disfuncțiile metabolice.[19]

31.3.4. Screening și evaluare

Evaluarea se realizează în primul rând prin anamneză care va investiga calitatea și durata somnului, posibilele dificultăți de adormire, numărul de treziri în timpul nopții, prezența simptomelor care ar putea sugerea sindromul apneei de somn sau a picioarelor neliniștite.[20] În cazul în care medicul diabetolog pune în evidență unul sau mai multe dintre simptomele enumerate se pot utiliza chestionare standardizate care pot fi aplicate în cabinet precum Epworth Sleepiness Scale (ESS) care evaluează nivelul de somnolență diurnă,[21] iar Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) pentru a evalua calitatea somnului,[22] urmând ca apoi pacientul să fie direcționat către medicul psihiatru în vederea efectuării unui consult și a unor recomandări de specialitate. Totodată, medicul diabetolog poate recomanda consult pneumologic în vederea efectuării polisomnografiei în cazul în care suspicionează sindromul apneei de somn.[23]

31.3.5. Implicații ale tratamentului

Tratamentul tulburărilor de somn se face individualizat în funcție de nevoile pacientului.

Ca primă etapă, se recomandă intervenții asupra stilului de viață și se va pune accent pe igiena somnului. Acesta va asigura un program regulat de somn, evitarea consumului de toxice înainte de culcare, crearea unui mediu propice pentru somn, limitarea utilizării dispozitivelor electronice și adoptarea unui regim alimentar echilibrat.[24]

Ulterior se va apela la terapia cognitiv-comportamentala pentru insomnie[25], urmând tratamentul medicamentos bazat pe hipnoinductoare pe termen scurt, sub stricta supraveghere a medicului psihiatru.[26] Preparatele antidepresive de tip dual și antipsihoticele în doze mici cu tropism pe receptorii 5-HT2A, 5-HT2C, H1, α1, α2 și D2, sunt utilizate cu succes în tratamentul tulburărilor de somn.[27]

Terapia cu presiune pozitivă continuă în căile aeriene (CPAP) reprezintă tratamentul de elecție a apneei obstructive de somn alături de scăderea ponderală, evitarea consumului de etanol și a medicației sedative.[28]

Tratamentul va fi reevaluat periodic prin colaborarea multidisciplinară dintre medicul diabetolog, pneumolog - specializat în somnologie, neurolog și psihiatru.

Tabel 31.3.5. Tratamentul medicamentos al tulburărilor de somn la pacienții cu DZ[29,30]

Substanță activă	Clasa medicamente	Considerații la pacientul diabetic
Trazodonă	Antidepresiv antagonist serotoninergic 2A și inhibitor selectiv a serotoninei	Se administrează în doze mici (25-100 mg) Nu influențează glicemia[31]
Mirtazapină	Antidepresiv dual serotoninergic și noradrenergic	Se administrează în doze mici (15 mg) Poate determina creștere în greutate prin creșterea apetitului Glicemia poate fi mai greu de controlat[32]
Doxepină	Antidepresiv triciclic	Creștere în greutate, poate determina dezechilibre glicemice[33]
Quetiapină	Antipsihotic atipic	Se administrează în doze mici (25-50 mg) Poate determina hiperglicemie, creștere în greutate și favorizând sindromul metabolic[34]. Necesită monitorizare atentă
Olanzapină	Antipsihotic atipic	Se administrează în doze mici (2,5-5 mg) Poate determina creștere în greutate prin creșterea apetitului. Risc crescut privind dezvoltarea sindromului metabolic Este asociat cu diabetul zaharat de tip 2[35]
Zolpidem	Hipnotic non-benzodiazepinic	Nu influențează glicemia[36]
Zopiclonă	Hipnotic non-benzodiazepinic	Nu influențează glicemia[36]
Nitrazepam	Benzodiazepină	Nu influențează glicemia[36]
Melatonină	Hormon natural	Efecte benefice asupra controlului glicemic[37]

31.3.6. Evoluție și complicații

Evoluția tulburărilor de somn este spre cronicizare fără tratament adecvat instituit la timp. Posibilele complicații în lipsa tratamentului corespunzător sunt reprezentate de complicațiile metabolice, cardiovasculare și psihiatrice.[38] În sfera psihiatrică, pot apărea tulburările cognitive, simptomele de tip anxios și depresiv, care pot avea un impact negativ semnificativ asupra calității vieții.[39]

31.3.7. Impactul psihosocial

Tulburările de somn pot să aibă un impact negativ asupra funcționării psihosociale a pacientului.[40] În cazul în care pacientul prezintă insomnie, poate să apară somnolența diurnă care crește riscul de accidente atât la locul de muncă, cât și în trafic.[41] Calitatea somnului este strâns corelată cu calitatea vieții pacientului. Performanța profesională redusă, alături de dificultățile de relaționare datorate tulburărilor de somn contribuie la scăderea calității vieții pacientului.[42]

Bibliografie:

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed, text rev. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing;
2. LeBlanc ES, Smith NX, Nichols GA, Allison MJ, Clarke GN. Insomnia is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the clinical setting. BMJ Open Diabetes Res Care. 2018;6(1):e000604.
3. Riahi M, Ahmadpanah M, Soltanian AR, Borzouei S. Frequency of sleep disorders among patients with type 2 diabetes and contributing factors. Int J Afr Nurs Sci. 2024;20:100756.
4. Canever JB, Zurman G, Vogel F, Sutil DV, Diz JBM, Danielewicz AL, et al. Worldwide prevalence of sleep problems in community-dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis. Sleep Med. 2024 Jul;119:118–34.

5. Karna Bibek, Sankari Abdulghani, Tatikonda Geethika. Sleep Disorder. In: StatPearls [Internet] [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2025 Jul 13]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560720/
6. Choi D, Kim BY, Jung CH, Kim CH, Mok JO. Association between Sleep Quality and Painless Diabetic Peripheral Neuropathy Assessed by Current Perception Threshold in Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Metab J. 2021 May;45(3):358–67.
7. Lal C, Weaver TE, Bae CJ, Strohl KP. Excessive Daytime Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea. Mechanisms and Clinical Management. Ann Am Thorac Soc. 2021 May;18(5):757–68.
8. López-Cano C, Gutiérrez-Carrasquilla L, Sánchez E, González J, Yeramian A, Martí R, et al. Sympathetic Hyperactivity and Sleep Disorders in Individuals With Type 2 Diabetes. Front Endocrinol. 2019;10:752.
9. Aulakh PK, Westerman DE, Dedhia RC. The Longest Obstructive Apnea You Have Ever Seen: A Patient With New-Onset Autonomic Dysfunction. J Clin Sleep Med. 2018 May 15;14(05):893–5.
10. Mollet M, Benning L, Herzig JJ, Bradicich M, Bousraou Z, Ulrich S, et al. Predictors of sleep-disordered breathing and chronic hypoventilation in obese women and men: a cross-sectional observational study. BMJ Open Respir Res. 2025 Jun 4;12(1):e002632.
11. Catalano F, De Vito F, Cassano V, Fiorentino TV, Sciacqua A, Hribal ML. Circadian Clock Desynchronization and Insulin Resistance. Int J Environ Res Public Health. 2022 Dec 20;20(1):29.
12. Kalra S, Gupta A. Diabetic Painful Neuropathy and Restless Legs Syndrome in Diabetes. Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord. 2018 Apr;9(2):441–7.
13. Foral P, Knezevich J, Dewan N, Malesker M. Medication-Induced Sleep Disturbances. Consult Pharm. 2011 Jun 1;26(6):414–25.
14. Elder GJ, Altena E, Palagini L, Ellis JG. Stress and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis: How can the COVID-19 pandemic inform our understanding and treatment of acute insomnia? J Sleep Res. 2023 Aug;32(4).
15. Ring M. An Integrative Approach to HPA Axis Dysfunction: From Recognition to Recovery. Am J Med. 2025 Jun;
16. Irwin MR, Olmstead R, Carroll JE. Sleep Disturbance, Sleep Duration, and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation. Biol Psychiatry. 2016 Jul 1;80(1):40–52.
17. Darraj A. The Link Between Sleeping and Type 2 Diabetes: A Systematic Review. Cureus. 2023 Nov;15(11):e48228.
18. Hussain N, Al Haddad AHI, Abbass S, Alfahl Z. The potential impact of habitual sleep quality on glycaemic control and inflammation: A study on geriatric patients recently diagnosed with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Sleep Med X. 2025 Dec;9:100139.
19. Grandner MA, Seixas A, Shetty S, Shenoy S. Sleep Duration and Diabetes Risk: Population Trends and Potential Mechanisms. Curr Diab Rep. 2016 Nov;16(11):106.
20. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med. 2008 Oct 15;4(5):487–504.
21. Pahwa P, Karunanayake CP, Hagel L, Gjevre JA, Rennie D, Lawson J, et al. Prevalence of High Epworth Sleepiness Scale scores in a rural population. Can Respir J. 2012;19(2):e10-14.
22. Carpi M. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a brief review. Occup Med Oxf Engl. 2025 Apr 4;75(1):14–5.
23. Haponik EF, Smith PL, Meyers DA, Bleecker ER. Evaluation of sleep-disordered breathing is polysomnography necessary? Am J Med. 1984 Oct;77(4):671–7.

24. Irish LA, Kline CE, Gunn HE, Buysse DJ, Hall MH. The role of sleep hygiene in promoting public health: A review of empirical evidence. Sleep Med Rev. 2015 Aug;22:23–36.
25. Walker J, Muench A, Perlis ML, Vargas I. Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia (CBT-I): A Primer. Clin Psychol Spec Educ. 2022 Jul 17;11(2):123–37.
26. Stapel B, Alvarenga ME, Kahl KG. Pharmacological and psychological approaches to insomnia treatment in cardiac patients: a narrative literature review. Front Psychiatry. 2025 Feb 13;16.
27. Krystal AD. Antidepressant and Antipsychotic Drugs. Sleep Med Clin. 2010 Dec 1;5(4):571–89.
28. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med. 2019 Feb 15;15(02):335–43.
29. Stahl Stephen M. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge: Cambridge University Press; 2021.
30. Stahl Stephen M. Stahl's Essential Psychopharmacology: The Prescriber's Guide. 8th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2024.
31. Gagnon J, Lussier MT, MacGibbon B, Daskalopoulou SS, Bartlett G. The Impact of Antidepressant Therapy on Glycemic Control in Canadian Primary Care Patients With Diabetes Mellitus. Front Nutr [Internet]. 2018 Jun 12 [cited 2025 Jul 17];5. Available from: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnut.2018.00047/full
32. Song HR, Woo YS, Wang HR, Shim I hee, Jun TY, Bahk WM. Does Mirtazapine Interfere With Naturalistic Diabetes Treatment? J Clin Psychopharmacol. 2014 Oct;34(5):588–94.
33. Chang GR, Hou PH, Yang WC, Wang CM, Fan PS, Liao HJ, et al. Doxepin Exacerbates Renal Damage, Glucose Intolerance, Nonalcoholic Fatty Liver Disease, and Urinary Chromium Loss in Obese Mice. Pharmaceuticals. 2021 Mar 16;14(3):267.
34. Nanasawa H, Sako A, Mitsutsuka T, Nonogaki K, Kondo T, Mishima S, et al. Development of diabetes mellitus associated with quetiapine: A case series. Medicine (Baltimore). 2017 Jan;96(3):e5900.
35. Jain AK, Shah A, Bhat G. Olanzapine-Induced Diabetic Ketoacidosis: A Reversible Etiology Overlooked in Psychiatric Patients. AACE Clin Case Rep [Internet]. 2023 Oct [cited 2025 Jul 17]; Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2376060523001475
36. Wu W, Zhang J, Qiao Y, Ren L, Chen Z, Fu Y, et al. Association of long-term benzodiazepine hypnotic use and prediabetes in US population: A cross-sectional analysis of national health and nutrition examination survey data. Medicine (Baltimore). 2023 Nov 10;102(45):e35705.
37. Garaulet M, Qian J, Florez JC, Arendt J, Saxena R, Scheer FAJL. Melatonin Effects on Glucose Metabolism: Time To Unlock the Controversy. Trends Endocrinol Metab TEM. 2020 Mar;31(3):192–204.
38. Cappuccio FP, Miller MA. Sleep and Cardio-Metabolic Disease. Curr Cardiol Rep. 2017 Sep 19;19(11):110.
39. Madan Jha V. The prevalence of sleep loss and sleep disorders in young and old adults. Aging Brain. 2023;3:100057.
40. Ramar K, Malhotra RK, Carden KA, Martin JL, Abbasi-Feinberg F, Aurora RN, et al. Sleep is essential to health: an American Academy of Sleep Medicine position statement. J Clin Sleep Med. 2021 Oct;17(10):2115–9.
41. Ward KL, Hillman DR, James A, Bremner AP, Simpson L, Cooper MN, et al. Excessive daytime sleepiness increases the risk of motor vehicle crash in obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med. 2013 Oct 15;9(10):1013–21.

42. Lee S, Kim JH, Chung JH. The association between sleep quality and quality of life: a population-based study. Sleep Med. 2021 Aug;84:121–6.

Secțiunea 32. Educația Pacienților și Autogestionarea

Capitolul 32.1. Importanța educației

Mihai Gângă, Cristina Sîntimbrean, Andreea Moroșanu

Educația pentru sănătate este un instrument de acțiune specific promovării sănătății și este definită ca fiind activitatea de comunicare prin care se furnizează unei persoane cunoștințe si deprinderi necesare tratamentului bolii sale. Sănătatea reprezintă o stare de bine, de echilibru din punct de vedere fizic, mental și social, nu doar absența bolii.[1-3]

Educația specifică a pacientului este una dintre cele mai importante componente ale managementului diabetului zaharat (DZ). Aceasta are un rol esențial în atingerea obiectivelor terapeutice, prevenirea sau întârzierea apariției complicațiilor, precum și menținerea sau îmbunătățirea calității vieţii.[4]

La pacienții cu diabet zaharat, care au beneficiat de educație terapeutică intensivă, s-a demonstrat îmbunătățirea controlului metabolic (prin reducerea nivelului HbA1c cu 0,5-1%), reducerea numărului de spitalizări și prezentări în urgență pentru complicații acute: cetoacidoză diabetică, hipoglicemie severă, reducerea frecvenței complicațiilor cronice, îmbunătățirea tensiunii arteriale și a profilului lipidic, creșterea gradului de satisfacție și a calității vieții, precum și reducerea mortalității de orice cauză.[4]

Educația terapeutică a persoanelor cu diabet zaharat tip 1 (DZ1), diabet zaharat tip 2 (DZ2), diabet gestațional și tipuri specifice reprezintă un proces formativ, continuu și de lungă durată, structurat, adaptat, personalizat, centrat pe pacient, care depășește simpla transmitere de informații.[5-8]

Îngrijirea și educația centrată pe pacient implică adaptarea intervențiilor la nevoile clinice, capacitățile de autogestionare și preferințele individuale ale persoanei cu diabet, astfel încât deciziile terapeutice să reflecte valorile, obiectivele și necesitățile pacientului.[5] Prin intervenții educaționale structurate, persoana cu diabet dobândește cunoștințe și abilități esențiale pentru autogestionarea diabetului, nu primește doar noțiuni teoretice.[9] Acest proces încorporează nevoile, obiectivele și experiențele de viață ale persoanei cu diabet,[5] având scopul de a influența în mod favorabil cunoștințele, atitudinile, credințele, convingerile și comportamentele legate de sănătate.[1-3] Se urmărește dezvoltarea abilităților necesare pentru luarea deciziilor informate, adoptarea unui stil de viață sănătos și implicarea activă în managementul afecțiunii.[5-8] Beneficiile abordării centrate pe pacient sunt reprezentate de personalizarea terapiei și creșterea nivelului de implicare a pacientului în activitățile de autoîngrijire.[6-8] Educația terapeutică dă posibilitatea pacientului și familiei sale de a înțelege pentru ce sunt necesare optimizarea stilului de viață și recomandările terapeutice, care este contribuția lor la succesul tratamentului și de a fi implicați în managementul afecțiunii,[7,8] împuternicindu-i și responsabilizându-i astfel asupra sănătății proprii.[3] Educația terapeutică transformă pacientul dintr-un participant pasiv la actul terapeutic în unul activ, prin competențele și controlul dobândite în gestionarea bolii și sănătății sale.[3]

Pentru a atinge obiectivele terapeutice și a crește calitatea vieții este esențială dezvoltarea unor comportamente pozitive legate de sănătate, întărirea unor deprinderi corecte care să promoveze sănătatea, precum alimentația echilibrată, exercițiul fizic regulat, reducerea consumului de alcool, renunțarea la fumat, respectarea orelor de somn, adoptarea comportamentelor preventive (vaccinări, controale medicale periodice). Evidențele atestă că programele educaționale adresate comportamentului pozitiv si autocontrolului în bolile cronice ameliorează semnificativ rezultatele clinice, starea de sănătate, calitatea vieții și reduc costurile.[5-8]

Educația specifică este realizată de persoane specializate, educatori în diabet, care fac parte din echipa multidisciplinară de îngrijire a pacientului: medic diabetolog, medic de familie, nutriționist-dietetician, asistent medical specializat în diabet, psiholog, podiatru, alți specialiști, care pot oferi consiliere integrată, medicală și psihologică, pacienților și familiilor acestora. Fiecare membru al echipei are un rol important în a oferi suport educațional complet pacientului.[7,8,10] Rolul educatorului este de a ghida pacientul în stabilirea unor obiective realiste, în înțelegerea și dobândirea motivației pentru schimbările necesare și în depășirea obstacolelor care apar pe parcurs în autogestionarea bolii.[7,8] Educatorul în diabet poate răspunde în mod eficient nevoilor individuale ale pacienților, asigurând atingerea obiectivelor educaționale și terapeutice și susține persoana cu diabet în procesul de autogestionare a bolii.[9] Educatorul îl va implica activ pe pacient în stabilirea țintelor și luarea deciziilor terapeutice, luând în considerare de fiecare dată preferințele, credințele și necesitățile pacientului.[6-8]

Suportul acordat persoanei cu diabet are un rol esențial în facilitarea luării deciziilor informate, în dezvoltarea comportamentelor de autogestionare, în rezolvarea eficientă a problemelor și în stimularea colaborării active cu echipa medicală.[5,11] Relația echipă medicală-pacient este necesar să fie bidirecțională, în care pacientul ascultă, învață, adresează întrebări, aplică informațiile dobândite și acordă feedback, iar echipa medicală evaluează informațiile însușite de către pacient, modifică și adaptează permanent conținutul educațional, ori de câte ori constată schimbarea condițiilor sau deficiențe în transmiterea / înțelegerea mesajelor și în dezvoltarea abilităților specifice necesare. Toate persoanele cu diabet zaharat ar trebui încurajate să participe la programe structurate de educație și sprijin pentru autogestionarea diabetului.[11]

Ascultarea activă este esențială, întrucât ședințele educaționale se desfășoară sub forma unui dialog și nu a unui monolog prin care educatorul doar expune o temă și transmite informații. Ședințele reprezintă un proces interactiv, în care educatorul încurajează pacientul să adreseze cât mai multe întrebări, să-și expună opiniile despre afecțiune, temerile, dar și credințele pentru a-i putea oferi soluții personalizate.[7,8] Este important ca educatorul să țină cont și de convingerile pacientului, determinate de propria lui experiență asupra bolii.[7,8] Limbajul folosit trebuie să fie adecvat, adaptat nivelului de școlarizare, de înțelegere al pacientului, fiind de evitat pe cât este posibil limbajul specializat.[7,8,11] Educatorul va menține o atitudine constructivă față de pacient în cazul unor posibile erori de înțelegere și/sau de gestionare a bolii, prin soluții adaptate individual, consolidând încrederea pacientului în propriile abilități de autoîngrijire, ajutându-l astfel să depășească cercul vicios al gândurilor și emoțiilor negative, al suferinței și al nemulțumirii de sine.[7,8]

Instrumentele educaționale sunt adaptate momentului în care se află pacientul (la diagnostic, pe parcursul evoluției, în situații speciale din viața sa, la apariția complicațiilor acute sau cronice etc.).[9] Procesul educațional trebuie inițiat cât mai curând posibil după stabilirea diagnosticului și continuat în mod sistematic la fiecare vizită medicală. Un rol esențial îl reprezintă evaluarea/verificarea periodică a cunoștințelor pacientului, cu accent pe actualizarea, consolidarea, repetarea și fixarea noțiunilor esențiale pentru managementul corect al afecțiunii.[7,8]

Situațiile în care este necesară efectuarea educației specifice persoanei cu diabet zaharat sunt:

1. *La momentul diagnosticului*, când se impune furnizarea de informații fundamentale pacientului și/sau aparținătorilor privind diagnosticul, opțiunile terapeutice și strategiile de autoîngrijire;
2. *Periodic,* la 3 luni, cel puțin anual sau ori de câte ori nu sunt atinse obiectivele terapeutice stabilite, pentru a reevalua schema terapeutică, aderența, înțelegerea tratamentului și eventualele bariere care afectează atingerea sau menținerea controlului metabolic;
3. *Anual,* se evaluează nivelul de cunoștințe acumulate, precum si integrarea lor in rutina zilnică, se efectuează ancheta nutrițională spre a stabili nivelul de aderență la terapia medicală nutrițională, precum și o evaluare a stării de sănătate emoțională;

4. *Atunci când apar factori de natură medicală, funcțională sau psiho-socială care influențează negativ controlul diabetului:* apariția unei comorbidități sau complicații ce necesită ajustări ale planului alimentar, ale activității fizice și/sau ale terapiei, inițierea tratamentului cu insulină, apariția tulburărilor cognitive, diminuarea acuității vizuale sau a mobilității, mai ales la vârstă înaintată;
5. *Atunci când apar factori care impun o ajustare a planului terapeutic*: sarcina, tratamente sau tehnologii noi (molecule terapeutice, pompe de insulină, sisteme de monitorizare continuă a glicemiei) etc;
6. *În perioade de tranziție din viața pacientului* care pot afecta semnificativ capacitatea de autogestionare a diabetului, precum pierderea unui partener de viață, schimbarea domiciliului, schimbarea condițiilor de muncă sau apariția unor constrângeri materiale;
7. *La schimbarea echipei de îngrijire*. În aceste situații sunt esențiale reevaluarea și adaptarea intervenției educaționale terapeutice la noile nevoi ale pacientului pentru eficientizarea și motivarea autoîngrijirii.[5,7,8,10,11]

Eficacitatea programelor educaționale trebuie monitorizată și evaluată periodic prin verificarea îndeplinirii obiectivelor terapeutice și prin feedback-ul pacientului pentru a adapta, a individualiza și a îmbunătăți metodele de aplicare. La fiecare consultație de control trebuie alocate câteva minute pentru a verifica aplicarea cunoștințelor - se evaluează cât a înțeles pacientul, dacă aplică corect informațiile și metodele, care sunt obstacolele pe care le-a întâmpinat în autogestionare. Pentru ca pacienții să poată reține mai ușor volumul mare de informații oferite, este indicat să li se ofere și materiale scrise - pliante, broșuri sau materiale video - scurte filme educaționale.[12,13]

Aplicarea unui model educațional universal este dificil de realizat, din cauza necesității de adaptare la particularitățile biologice, psihosociale și socio-economice ale fiecărei persoane. Programul educațional depinde de și trebuie adaptat la: *nivelul socio-economic și educațional al pacientului,* care influențează capacitatea de înțelegere și aplicare a informațiilor primite; limbajul utilizat trebuie să fie clar, accesibil, evitând terminologia medicală specializată, pentru a facilita comunicarea eficientă; *tipul de diabet,* care determină particularitățile obiectivelor educaționale și ale conținutului informațional (DZ tip 1, tip 2, diabet gestațional, forme specifice); *accesul la servicii de educație terapeutică,* care a fost îmbunătățit semnificativ prin dezvoltarea telemedicinei și a aplicațiilor mobile, crescând astfel acoperirea educațională, mai ales în cazul persoanelor cu DZ1; *resursele umane și logistice disponibile*, în special numărul și nivelul de pregătire al educatorilor în diabet, care pot varia semnificativ în funcție de regiune și infrastructura locală; *implicarea autorităților de sănătate publică*, reflectată prin politicile de formare a echipelor, alocarea resurselor financiare și implementarea de soluții organizatorice și legislative sustenabile.[7,8,11]

Beneficiile programelor de educație sunt multiple: clinice, comportamentale, psihologice, sociale.[5] Principalele beneficii sunt redate în tabelul 32.1.1.[4,5,9,11]

Tabelul 32.1.1. Beneficiile educației persoanelor cu diabet zaharat[4,5,9,11]

TIP BENEFICII	BENEFICII
CLINICE (îmbunătățirea directă a parametrilor medicali)	Îmbunătățirea controlului metabolic prin reducerea HbA1c (↓ 0,5-1%)
	Reducerea recurenței complicațiilor acute: hipoglicemie severă, cetoacidoză diabetică, stare hiperglicemică hiperosmolară
	Reducerea mortalității de orice cauză
	Reducerea complicațiilor cronice: scăderea ratei amputațiilor, complicațiilor vasculare, renale, oculare, invaliditate
	Reducerea tensiunii arteriale (TA)
	Îmbunătățirea profilului lipidic

TIP BENEFICII	BENEFICII
	Reducerea vizitelor la camera de urgență, a spitalizărilor și a reinternărilor
COMPORTAMENTALE (țin de schimbarea activă a stilului de viață și implicarea pacientului în tratament)	Modificarea stilului de viață: alimentație, activitate fizică
	Luarea deciziilor informate
	Comportamente de autoîngrijire
	Rezolvarea problemelor legate de boală
	Colaborarea activă cu echipa medicală
	Integrarea în situații speciale precum: afecțiuni intercurente, sarcină, sport, călătorii, etc.
	Sprijin pentru respectarea tratamentului
	Participarea la educație terapeutică intensivă
PSIHOLOGICE (țin de impactul asupra percepției afecțiunii, a echilibrului emoțional și a adaptării psihologice la boală)	Reducerea stresului asociat diabetului
	Creșterea calității vieții
	Creșterea gradului de conștientizare și acceptare a afecțiunii
	Creșterea gradului de satisfacție a pacientului
SOCIALE (țin de impactul asupra resurselor, sprijinului social și incluziunii persoanei cu diabet în viața comunitară)	Scăderea costului îngrijirii persoanei cu diabet

Printre barierele existente în procesul educațional trebuie menționate lipsa complianței pacientului, care poate fi cauzată de negarea problemei de sănătate, neîncrederea în terapeut, dezinteres, stări depresive, nivel redus de înțelegere a informațiilor sau a necesității schimbării, lipsă de timp și de resurse financiare necesare autogestionării terapeutice. Pot fi de ajutor educarea familiei pacientului în legătură cu importanța respectării indicațiilor terapeutice și consilierea psihologică deoarece, în contextul unei boli cronice precum diabetul, controlul emoțional este la fel de important precum este controlul afecțiunii.

Educația terapeutică în diabetul zaharat este o intervenție esențială, care susține autonomia și implicarea pacientului prin autogestionare, îmbunătățește controlul bolii și contribuie la prevenirea complicațiilor. Inițiată precoce și adaptată continuu, aceasta trebuie integrată în planul terapeutic alături de modificările stilului de viață, tratamentul farmacologic și, acolo unde este indicat, chirurgia metabolică. O educație bine structurată consolidează implicarea activă a pacientului și crește calitatea vieții pe termen lung.

Bibliografie:

1. 1.World Health Organization. Health for All in the 21st Century [Internet]. 1997 [cited 2025 Jul 26]. Available from: https://applications.emro.who.int/docs/em_rc44_10_annex_en.pdf
2. 2.Cojan A. Promovarea sănătăţii. În: Vulcu L, Cojan A, editori. Tratat de sănătate publică, Vol. II. București: Editura Mira Design; 2002.
3. 3.World Health Organization Regional Office for Europe Copenhagen. Report of a WHO Working Group. Therapeutic Patient Education. - Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the Field of Prevention of Chronic Diseases. [Internet]. 1998 [cited 2025 Jul 26]. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/108151/9789289012980-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

4. 4.American Diabetes Association Professional Practice Committee. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025; 48(Suppl 1):S14–S26. doi:10.2337/dc25-S001
5. 5.Powers MA, Bardsley J, Cypress M, Funnell MM, Harms D, Hess-Fischl A, et al. Diabetes Self-management Education and Support in Adults With Type 2 Diabetes: A Consensus Report of the American Diabetes Association, the Association of Diabetes Care & Education Specialists, the Academy of Nutrition and Dietetics, the American Academy of Family Physicians, the American Academy of PAs, the American Association of Nurse Practitioners, and the American Pharmacists Association. Diabetes Care. 2020; 43(7):1636–1649.
6. https://doi.org/10.2337/dci20-0023
7. 6.Sima A, Șerban V. Educația în diabetul zaharat. În: Șerban V (editor). Tratat Român de Boli Metabolice, vol. I. Timișoara: Editura Brumar; 2010. p. 377-382.
8. 7.Bala C. Educaţia terapeutică în bolile metabolice populaţionale. În: Hâncu N, Roman G, Vereşiu IA (editori). Diabetul zaharat, nutriţia, bolile metabolice. Tratat, vol. 1. Cluj-Napoca: Editura Echinox; 2010. p. 218-231.
9. 8.Bala C. Educaţia terapeutică în nutriţie şi dietoterapie. În: Graur M (editor). Nutriția în prevenția și terapia bolilor cronice netransmisibile. Iași: Editura Gr. T. Popa U.M.F. Iași; 2020. p. 58-64.
10. 9.Moța M. Ghidul educatorului pentru educația terapeutică a pacientului cu diabet. Craiova: Editura Ilex; 2010.
11. 10.Friedman AJ, Cosby R, Boyko S, Hatton-Bauer J, Turnbull G. Effective Teaching Strategies and Methods of Delivery for Patient Education: A Systematic Review and Practice Guideline Recommendations. J Canc Educ. 2011; 26:12–21. https://doi.org/10.1007/s13187-010-0183-x
12. 11.American Diabetes Association Professional Practice Committee. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025; 48(Suppl 1):S86–S127. doi:10.2337/dc25-S005
13. Chandalia HB. Chapter 88 Patient Education in Diabetes Care. In: Mohan V, Chandalia HB, Sridhar GR, Das AK, Madhu SV, Rao PV (editors). RSSDI Textbook of Diabetes Melitus. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2014. p. 1323-1328.
14. 13.Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of Self-Management Training in Type 2 Diabetes - A systematic review of randomized controlled trials. Diabetes Care. 2001; 24(3):561-587. doi:10.2337/diacare.24.3.561

Capitolul 32.2. Principii ale educației în diabetul zaharat

Raluca Meda Șoimaru, Cristina Sîntimbrean, Andreea Moroșanu

Creșterea incidenței diabetului zaharat și a complicațiilor acestora necesită o atenție deosebită pentru prevenție și tratament. Educația terapeutică este parte integrantă și indispensabilă pentru tratamentul diabetului zaharat (DZ) și a complicațiilor sale și se află în centrul preocupărilor echipei multidisciplinare.

32.2.1. Definiția educației terapeutice

Organizația Mondială a Sănătății definește educația terapeutică în 1998 ca o metodă prin care pacienții dobândesc și își mențin abilitățile de a-și gestiona boala cronică.[1] Dar importanța ei este citată mult mai devreme, în 1972, prin lucrările lui L.Miller, fiind considerată ca parte integrantă a procesului terapeutic.[1,2]

32.2.2. Scopul și obiectivele educației terapeutice în diabetul zaharat

Demersul educațional urmărește transmiterea unor cunoștințe despre boală și modalitățile de gestionare prin schimbarea stilului de viață, a comportamentelor, în vederea prevenirii complicațiilor și menținerea unei bune calități a vieții.[1] O educație eficientă permite înțelegerea și administrarea tuturor aspectelor, inclusiv a consecințelor psihologice legate de boală.[2-7] Spre deosebire de informare care este un proces unidirecțional ce nu evaluează aplicarea cunoștințelor în practică, educația terapeutică facilitează dezvoltarea abilităților practice, schimbă comportamentele, sprijină inserarea persoanei bolnave în mediul familial, social și permite adaptarea emoțională la schimbările care se produc pe parcursul bolii.[8] Studiile randomizate care au urmărit efectul intervențiilor active, nu numai informative, arată beneficiul clar al programelor structurate asupra cheltuielilor economice și sociale și asupra stării de sănătate, precum și dezvoltarea abilităților de autoîngrijire.[9,10]

Educația terapeutică în diabetul zaharat are *trei obiective principale*:

1. *Transmiterea de informații medicale* - o atenție deosebită trebuie acordată utilizării unui limbaj accesibil care să faciliteze înțelegerea unor mesaje simple și clare. Mijloacele vizuale transmit cel mai bine mesajul, mai ales atunci când se adresează unui segment populațional cu grad scăzut de școlarizare;
2. *Deprinderea unor abilități practice* – alcătuirea meniului zilnic, administrarea corectă a insulinei sau a altor medicații injectabile, tehnica automonitorizării glicemice, utilizarea pompelor de insulină, a sistemelor de monitorizare continuă a insulinei, îngrijirea zilnică, atentă a picioarelor etc;
3. *Construirea unor comportamente și obiceiuri de viață sănătoasă și de autoîngrijire* - facilitează adoptarea unui stil de viață echilibrat, obținându-se astfel creșterea aderenței la tratament și satisfacția pacientului de a deține controlul asupra bolii sale și de a nu se simți controlat de boala sa. Este important ca educatorul să abordeze metode de corectare a tulburărilor de comportament alimentar, mijloace de combatere a sedentarismului și soluții eficiente pentru renunțarea la fumat.[11]

Conform ghidului ADA 2025, echipa care realizează educația terapeutică în diabetul zaharat este multidisciplinară datorită complexității problemelor care pot să apară în gestionarea bolii și cuprinde: medic diabetolog, asistent specializat, asistent educator, nutriționist dietetician, psiholog, farmacist, kinetoterapeut, alte specialități medicale cum ar fi podiatru, asistent social, medic stomatolog etc.[8,12-14] *Medicul diabetolog* coordonează managementul terapeutic, stabilește diagnosticul și planul de urmărire, ajustează terapia, decide examenele complementare, periodicitatea de screening a

complicațiilor, identifică și tratează complicațiile, transmite abilități de gestionare a tehnologiei avansate de tratament (sisteme de monitorizare continuă a glicemiei, pompe de insulină etc.), verifică aderența la tratament în cursul consultațiilor de control. *Asistentul specializat* transmite abilități practice de automonitorizare, administrarea insulinei, utilizarea sistemului de monitorizare glicemică continuă sau a pompei de insulină, verifică aderența la tratament. *Educatorul în diabet* organizează desfășurarea programelor educaționale, participă activ la dobândirea cunoștințelor necesare obținerii autonomiei și facilitează schimbarea comportamentelor și motivația. *Nutriționistul* acreditat face evaluarea nutrițională, elaborează planuri nutriționale personalizate, transmite abilități de gestionare a alimentației și sincronizează obiceiurile alimentare cu regimul terapeutic medicamentos. *Psihologul sau psihoterapeutul* sprijină gestionarea stresului, tratează anxietatea și depresia care ar putea să însoțească pacientul pe parcursul vieții. *Farmacistul* urmărește utilizarea corectă a medicației, monitorizează interacțiunile medicamentoase. *Kinetoterapeutul* susține îmbunătățirea capacităților fizice, recomandă exerciții adaptate vârstei, complicațiilor și comorbidităților, realizează programe de mișcare adaptate. *Podiatrul* intervine în gestionarea piciorului diabetic și transmite abilități de îngrijire a acestuia.[8]

32.2.3. Principiile generale ale educației terapeutice

Educația terapeutică este:

- *Centrată pe pacient*, adaptată nevoilor acestuia, nivelului de înțelegere, culturii, vârstei, genului, resurselor. Cu grad de evidență A, toate persoanele cu diabet trebuie să fie incluse în programe de educație pentru a dobândi autonomie în luarea deciziilor, abilități de autoîngrijire, de rezolvare a problemelor și pentru a realiza o bună colaborare cu echipa de îngrijire.[8,15] Îngrijirea centrată pe persoană trebuie să aibă în vedere preferințele și nevoile persoanei cu diabet, valorile culturale și individuale;[16]
- *Continuă și structurată.* Educația nu reprezintă o discuție unică, ci un proces continuu, etapizat. Începe la primul contact cu echipa medicală la diagnostic, apoi se efectuează anual și de fiecare data când se constată deficiențe în obținerea țintelor propuse sau când există schimbări majore în etapele de viață;
- *Orientată spre autonomie.* Pacientul trebuie să dobândească capacități de autoîngrijire și de luare a deciziilor;
- *Interactivă și participativă* prin implicarea activă a persoanei cu diabet și a familiei în gestionarea situațiilor, prin ședințe de educație interactive care să răspundă necesităților reale și individualizate;
- *Evaluabilă și adaptabilă,* prin mijloace de evaluare concrete (parametri biologici, statusul sănătății și al stării de bine) care permit ajustarea și adaptarea programului educațional;
- *Preocupată de sănătatea mentală.* Evaluarea statusului comportamental este foarte importantă pentru depistarea unor situații critice și intervenția unui specialist în sănătate mentală;[8]
- *Încurajează stima de sine și atitudinea pozitivă*. Se evită limbajul care poate induce sentimentul de vinovăție sau rușine și se promovează comportamentele pozitive, eficiente; [8,16]
- *Necesită susținere din partea sistemelor de sănătate*, deoarece se adresează prevenirii complicațiilor cronice invalidante și poate reduce costurile sociale și economice.[8]

32.2.4. Componentele principale ale educației în diabet

Sunt definite în Ghidul de management al diabetului zaharat (2021) emis de Societatea Română de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice și de Federația Română de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, în Standardele Naționale pentru Educația și Sprijinul în Autogestionarea Diabetului (DSMES, 2022) și sunt preluate de Ghidul Asociației Americane de Diabet (ADA, 2025).[8,17,18] Componentele educației în diabet se referă la:

- Fiziopatologia și evoluția diabetului și a complicațiilor acute și cronice;
- Alimentația sănătoasă și alimentația specifică - lista alimentelor recomandate și nerecomandate; planificarea meselor; calcularea aportului caloric și a cantităților de alimente; compoziția mesei; distribuția macronutrienților (proteine, glucide, lipide) și a micronutrienților, aportul de fibre alimentare, ținându-se cont de preferințele culinare ale pacientului cu menținerea plăcerii de a mânca si a bucuriei de a găti; noțiuni de gastrotehnie pentru prepararea meselor sănătoase prin fierbere, coacere, la grătar, fără adaos suplimentar de grăsimi, obținerea palatabilității din condimente, arome, legume, cantitate moderată de sare; folosirea tehnologiei moderne: dispozitive de gătit cu abur, multicooker etc.; conservarea valorilor nutritive ale alimentelor; aportul de lichide; adaptarea la bolile asociate, cu prioritate pentru patologia cea mai severă;
- Activitatea fizică – tipuri de exerciții, frecvență, durată și intensitate, influența asupra glicemiei;
- Controlul ponderal – optimizarea greutății și compoziției corporale, reducerea greutății corporale la persoanele cu suprapondere și obezitate și menținerea greutății pierdute;
- Opțiunile de tratament;
- Administrarea medicației - modul corect de administrare înainte/după masă, adaptarea dozelor în funcție de valorile glicemice obținute la automonitorizare, de aportul de glucide și de efortul fizic, cunoașterea principalelor efecte adverse, precum și modalitatea de combatere/diminuare a acestora;
- Insulinoterapia – tip și durată de acțiune, titrarea dozelor, modul corect de administrare și păstrare, adaptarea dozelor la valorile glicemice, la aportul de glucide de la mese, în efortul fizic planificat sau neplanificat, în condiții de boală sau tratament care modifică glicemia (în colaborare cu medical diabetolog);
- Tehnica și importanța automonitorizării glicemice;
- Gestionarea valorilor glicemice cât mai aproape de normal, dar în condiții de siguranță, pentru a preveni sau a întârzia apariția complicațiilor acute și cronice;
- Hipoglicemia și hiperglicemia – depistare, gestionare, prevenire, identificarea cauzelor, modalități de recunoaștere;
- Utilizarea aplicațiilor mobile și online pentru alimentație, activitate fizică, somn, monitorizarea glicemiilor intermitent sau continuu, gestionarea tratamentului;
- Utilizarea dispozitivelor medicale și a tehnologiilor moderne în diabetul zaharat (glucometre, medicație injectabilă, sisteme de monitorizare continuă a glucozei, pompe de insulină simple sau augmentate cu senzor, cu/fără buclă închisă);
- Gestionarea zilelor de boală - dozarea mai frecventă a glicemiei, adaptarea medicației orale, injectabile și a dozelor de insulină, importanța continuării insulinoterapiei;
- Îngrijirea piciorului - rutina zilnică de inspecție și îngrijire, alegerea încălțămintei adecvate, semne de alertă pentru boala arterială periferică și neuropatia periferică;
- Monitorizarea parametrilor relevanți (HbA1c, profilul lipidic, funcția renală și hepatică etc.), efectuarea controalelor periodice, efectuarea screeningului periodic al complicațiilor cronice;
- Reducerea riscului prin tratamentul precoce și intensiv al afecțiunii, al comorbidităților și al complicațiilor acute și cronice;

- Gestionarea unor situații speciale (călătorii, intervenții chirurgicale planificate, explorări imagistice (CT, RMN), explorări diagnostice (endoscopie digestivă superioară, endoscopie digestiva inferioară și alte situații ce impun repaus alimentar), necesitând modificarea schemei de tratament antidiabetic;
- Managementul specific al diabetului gestațional și al sarcinii în diabet zaharat;
- Calitatea și reglarea somnului;
- Gestionarea aspectelor emoționale ale bolii (coping/adaptare sănătoasă);
- Strategii de rezolvare a problemelor și schimbare a comportamentelor.[8,17-21]

32.2.5. Metodele de educație terapeutică utilizate în practică

Există numeroase metode care pot fi utilizate combinat pentru a crește eficiența acestora și aderența pacienților la programele de educație. O metaanaliză efectuată în 2020, privind diferite metode de educație folosite în trialuri clinice în perioada 2011-2018, a arătat că educația individuală favorizează reducerea HbA1c, în timp ce educația de grup este mai utilă pentru controlul greutății, a tensiunii arteriale și a profilului lipidic.[15]

- *Educația individuală* – permite comunicarea informațiilor esențiale despre boală și gestionarea acesteia, adaptarea mesajelor la nevoile specifice ale pacientului, prezentarea acestora sub forma cea mai potrivită, în limbaj accesibil și creează o relație de încredere între persoana cu diabet și echipa de îngrijire. Participarea activă a persoanei cu diabet este esențială. Sesiunile individuale de educație permit schimbul de idei, încurajează exprimarea opiniilor personale și cresc încrederea în sine a pacientului. Astfel se întreține implicarea activă a acestuia în tratament, se încurajează abilitățile de rezolvare a diverselor situații. Autogestionarea bolii cronice presupune nu doar respectarea indicațiilor medicale, ci și reglarea propriilor emoții în timp real pentru a lua cele mai bune decizii și a adopta comportamentele potrivite. Educația individuală poate fi efectuată, prin colaborare, de către toți membrii echipei medicale multidisciplinare și are drept scop înțelegerea bolii, a cauzelor, riscurilor, medicației, regimului alimentar și a complicațiilor, a necesității controalelor periodice și a schimbării stilului de viață. Consilierea psihologică și motivațională sunt de asemenea foarte utile în planul individualizat de management. Sesiunile de educație individuală oferă avantajul unui feedback direct din partea pacientului și, chiar dacă durata sesiunilor este mai mare, eficiența acestora este crescută;[8,22,23]
- *Educația de grup* – cuprinde sesiuni organizate periodic, cu grupuri mici de 10-15 pacienți, având ca scop prezentarea unor noțiuni generale despre alimentație, stil de viață, activitate fizică, automonitorizare glicemică, ajustare a terapiei medicamentoase și prevenție a complicațiilor. Pot avea forma unor întâlniri teoretice, cu caracter informativ, a unor workshop-uri interactive cu demonstrații practice sau a unor grupuri de suport. Este indicat ca educatorul să formuleze întrebări deschise, pentru a stimula discuția, să asculte părerile fiecărui participant, să evalueze modul în care fiecare dintre aceștia a înțeles informațiile și își gestionează propria afecțiune. Aceste sesiuni educaționale au avantajul interacțiunii și al schimbului de experiențe, de perspective, de idei, generează sentimentul apartenenței la grup, stimulează imaginația, motivația și îmbunătățește imaginea de sine și stima de sine. Educația de grup este o metodă aprofundată, utilizată după ce pacientul a dobândit cunoștințele de bază necesare;[8,22,23]
- *Educația prin materiale scrise* – se bazează pe distribuirea de broșuri și pliante educative, ghiduri practice pentru automonitorizare glicemică, privind nutriția, activitatea fizică, tratamentul, factorii de risc și prevenirea riscului, privind complicațiile acute și cronice ale DZ și utilizarea unor dispozitive, a unor calendare/jurnale de automonitorizare a glicemiei, a tensiunii arteriale, a alimentației, a tratamentului și a activității fizice. Sunt ușor de accesat în

orice moment, cuprind informații de utilitate imediată și permit fixarea unor noțiuni prezentate în sesiunile individuale și de grup;

- *Educația digitală* se referă la utilizarea de aplicații mobile (MyNetDiary[24], Glucose Buddy[25] etc.), platforme educaționale online (webinarii, module interactive, site-uri tematice – www.viatacudiabet.ro[26] etc.). Acestea au avantajul flexibilității și accesibilității (pentru unele categorii de persoane), pot personaliza recomandările, dar pot fi încă inaccesibile altor categorii de persoane care nu au acces la internet sau la mijloacele tehnologiei moderne;
- *Educația la distanță* îmbină mijloacele electronice de comunicare cu materialele educative cum ar fi apeluri de consiliere, trimiterea planurilor alimentare și a rapoartelor de evaluare și tratament pe email și evaluarea progresului în timp real. Sunt accesibile persoanelor nedeplasabile, izolate sau indisponibile pentru consultațiile fizice, oferă economie de timp și rapiditatea rezolvării unor situații urgente. Este recomandată în ghidurile internaționale de practică, fiind citată ca metodă în Ghidul ADA 2025;[8]
- *Educația integrată în îngrijirea clinică* este o modalitate individualizată care are în vedere evaluarea la fiecare întâlnire a nivelului de înțelegere și gestionare a bolii, când se reiau personalizat diferite teme, se stabilesc obiective care se adaptează permanent la necesitățile actuale ale pacientului, fiind o metodă complexă adresată pacientului, în concordanță cu tendințele actualizate ale ghidurilor de practică;
- *Grupurile de suport și "peer education"* sunt grupuri realizate de persoane cu experiențe similare, forumuri online, canale social media. Au avantajul creșterii nivelului de încredere, a motivației și a sentimentului de apartenență la o comunitate;[15]
- *Educația populației generale* (dezbateri pe teme specifice prin mijloace mass-media, conferințe, filme educative, emisiuni radio-TV, distribuție de materiale tipărite în zone publice: farmacii, săli așteptare din unități medicale sau din alte instituții publice, platforme online interactive, aplicații mobile și online care monitorizează și atenționează privind alimentația, hidratarea, starea cardiovasculară, somnul, sănătatea fizică și mentală).[22,23]

Metodele de educație terapeutică trebuie adaptate în funcție de particularitățile și nevoile individuale ale pacientului (patologie, vârstă, status educațional, status social, cunoștințe anterioare, apartenență etnică și socioculturală, eventuale bariere de comunicare) și de posibilitățile locale (disponibilitatea personalului specializat, a spațiului și a timpului).[22,23]

Tehnici de realizare a educației terapeutice includ intervenții comportamentale și de creștere a motivației, prin interviul motivațional, automonitorizarea comportamentală, stabilirea de obiective specifice realizabile, tehnici de management al timpului și priorităților, identificarea și depășirea barierelor în autogestionare. Prin interviul motivațional, educatorul oferă informații ușor accesibile, ascultare activă, empatie, înțelegere și susținere. Educatorul va adresa întrebări deschise, va reformula contextul pentru a exprima emoțiile pacientului, eliminând sentimentele proprii. Pacientul va fi întrebat despre părerile, gândurile și emoțiile proprii și i se va cere permisiunea pentru a-i fi oferite și alte variante de soluționare. Rolul interviului motivațional este acela de a ajuta pacientul să își înțeleagă mai bine corpul și reacțiile și să găsească motivații intrinseci durabile pentru autogestionare, deoarece adevărata schimbare survine din interior. Scopul final îl reprezintă stabilirea împreună cu pacientul a unor strategii eficiente de autogestionare care să devină proprii persoanei cu diabet pentru îndeplinirea unor obiective clare și dobândirea unor abilități concrete.[18,27,28]

În concluzie, educația terapeutică este o componentă esențială a managementului diabetului zaharat și un standard al bunelor practici în gestionarea acestuia. Este importantă realizarea unor programe complexe care să cuprindă metode variate, bazate pe cele mai noi informații și achiziții din

domeniul tehnologiei și comunicării, care să răspundă nevoilor tot mai multe și mai variate ale persoanelor cu diabet zaharat.

Bibliografie:

1. World Health Organization Regional Office for Europe Copenhagen. Report of a WHO Working Group. Therapeutic Patient Education. - Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the Field of Prevention of Chronic Diseases. [Internet]. 1998 [cited 2025 Jul 26]. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/108151/9789289012980-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
2. Rotella C, Cresci B, Pala L, Dicembrini I. Therapeutic Education. In: Sbraccia P, Nisoli E, ettor R (editors). Clinical Management of Overweight and Obesity. Switzerland: Springer Cham; 2016. p. 37-42.
3. Rotella CM. Il ruolo dell'educazione terapeutica nel trattamento dell'obesità e del diabete mellito. Firenze: SEE-Firenze; 2005.
4. Shaw KA, O'Rourke P, Del Mar C, Kenardy J. Psychological interventions for overweight or obesity. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Apr; 18(2):CD003818. doi:10.1002/14651858.CD003818.pub2
5. Stubbs J, Whybrow S, Teixeira P, Blundell J, Lawton C, Westenhoefer J, Engel D, Shepherd R, Mcconnon A, Gilbert P, Raats M. Problems in identifying predictors and correlates of weight loss and maintenance: implications for weight control therapies based on behaviour change. Obes Rev. 2011 Sep; 12(9):688–708. doi:10.1111/j.1467-789X.2011.00883.x
6. Cresci B, Tesi F, La Ferlita T, Ricca V, Ravaldi C, Rotella CM, Mannucci E. Group versus individual cognitive-behavioral treatment for obesity: results after 36 months. Eat Weight Disord. 2007 Dec; 12(4):147–153. doi:10.1007/BF03327591
7. Briançon S, Bonsergent E, Agrinier N, Tessier S, Legrand K, Lecomte E, Aptel E, Hercberg S, Collin JF, PRALIMAP Trial Group. PRALIMAP: study protocol for a high school-based, factorial cluster randomized interventional trial of three overweight and obesity prevention strategies. Trials. 2010 Dec; 11:119. doi:10.1186/1745-6215-11-119
8. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025; 48(Suppl 1):S86–S127. doi:10.2337/dc25-S005
9. Fitzpatrick SL, Golden SH, Stewart K, Sutherland J, DeGross S, Brown T, Wang NY, Allen J, Cooper LA, Hill-Briggs F. Effect of DECIDE (Decision-making Education for Choices In Diabetes Everyday) Program Delivery Modalities on Clinical and Behavioral Outcomes in Urban African Americans With Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. Diabetes Care. 2016 Dec; 39(12):2149–2157. doi:10.2337/dc16-0941
10. Brunisholz KD, Briot P, Hamilton S, Joy EA, Lomax M, Barton N, Cunningham R, Savitz LA, Cannon W. Diabetes self-management education improves quality of care and clinical outcomes determined by a diabetes bundle measure. J Multidiscip Healthc. 2014 Nov; 7:533–542. doi:10.2147/JMDH.S69000
11. Sima A, Șerban V. Educația în diabetul zaharat. În: Șerban V (editor). Tratat Român de Boli Metabolice, vol. I. Timișoara: Editura Brumar; 2010. p. 377-382.
12. van Eikenhorst L, Taxis K, van Dijk L, de Gier H. Pharmacist-Led Self-management Interventions to Improve Diabetes Outcomes. A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. Front Pharmacol. 2017 Dec; 8:891. doi:10.3389/fphar.2017.00891
13. Tshiananga JKT, Kocher S, Weber C, Erny-Albrecht K, Berndt K, Neeser K. The effect of nurse-led diabetes self-management education on glycosylated hemoglobin and cardiovascular risk

factors: a meta-analysis. Diabetes Educ. 2012 Jan-Feb; 38(1):108–123. doi:10.1177/0145721711423978
14. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, Mitri J, Pereira RF, Rawlings K, Robinson S, Saslow L, Uelmen S, Urbanski PB, Yancy Jr WS. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. Diabetes Care. 2019 May; 42(5):731–754. doi:10.2337/dci19-0014
15. Powers MA, Bardsley JK, Cypress M, Funnell MM, Harms D, Hess-Fischl A, et al. Diabetes Self-management Education and Support in Adults With Type 2 Diabetes: A Consensus Report of the American Diabetes Association, the Association of Diabetes Care & Education Specialists, the Academy of Nutrition and Dietetics, the American Academy of Family Physicians, the American Academy of PAs, the American Association of Nurse Practitioners, and the American Pharmacists Association. Diabetes Care. 2020; 43(7):1636–1649. https://doi.org/10.2337/dci20-0023
16. Rutten GEHM, Van Vugt H, de Koning E. Person-centered diabetes care and patient activation in people with type 2 diabetes. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020 Dec; 8(2):e001926. doi:10.1136/bmjdrc-2020-001926
17. Davis J, Fischl AH, Beck J, Browning L, Carter A, Condon JE, et al. 2022 National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support. Diabetes Care. 2022; 45(2):484–494.
18. https://doi.org/10.2337/dc21-2396
19. Societatea Română de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Federația Română de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice. Ghid de management al diabetului zaharat [Internet]. 2021 [cited 2025 Jul 26]. Available from: https://societate-diabet.ro/wp-content/uploads/2021/07/Ghidul-SRDNBM-2021.pdf
20. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025; 48(Suppl 1):S14–S26. doi:10.2337/dc25-S001
21. Chandalia HB. Chapter 88 Patient Education in Diabetes Care. In: Mohan V, Chandalia HB, Sridhar GR, Das AK, Madhu SV, Rao PV (editors). RSSDI Textbook of Diabetes Melitus. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2014. p. 1323-1328.
22. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of Self-Management Training in Type 2 Diabetes - A systematic review of randomized controlled trials. Diabetes Care. 2001; 24(3):561-587. doi:10.2337/diacare.24.3.561
23. Bala C. Educaţia terapeutică în bolile metabolice populaţionale. În: Hâncu N, Roman G, Vereşiu IA (editori). Diabetul zaharat, nutriţia, bolile metabolice. Tratat, vol. 1. Cluj-Napoca: Editura Echinox; 2010. p. 218-231.
24. Bala C. Educaţia terapeutică în nutriţie şi dietoterapie. În: Graur M (editor). Nutriția în prevenția și terapia bolilor cronice netransmisibile. Iași: Editura Gr. T. Popa U.M.F. Iași; 2020. p. 58-64.
25. MyNetDiary - Free Calorie Counter and Diet Assistant [Internet].2025 [cited 2025 Jul 26]. Available from: https://www.mynetdiary.com/
26. Glucose Buddy - Get Your Life Back From Diabetes [Internet]. 2025 [cited 2025 Jul 26]. Available from: https://www.glucosebuddy.com/
27. Viata cu diabet - tot ce trebuie sa stii despre diabetul zaharat [Internet]. 2025 [cited 2025 Jul 26]. Available from: https://viatacudiabet.ro/
28. Steinberg MP, Miller WR. Motivational Interviewing in Diabetes Care. New York: The Guilford Press; 2015.
29. Friedman AJ, Cosby R, Boyko S, Hatton-Bauer J, Turnbull G. Effective Teaching Strategies and Methods of Delivery for Patient Education: A Systematic Review and Practice Guideline Recommendations. J Canc Educ. 2011; 26:12–21. https://doi.org/10.1007/s13187-010-0183-x

Capitolul 32.3. Automonitorizarea glicemică

Diana Morariu, Roxana Barbu

32.3.1. Introducere

Autocontrolul glicemiei (SMBG) este fundamentul îngrijirii diabetului, facilitând participarea activă a persoanelor cu diabet în gestionarea afecțiunii și permițând modificări ale tratamentului la timp.[1] Alegerea modului de testare și a frecvenței este personalizată în funcție de tipul de diabet, schema de tratament și țintele individuale.[1]

32.3.2. Rolul automonitorizării glicemiei

Prin monitorizarea glicemiei la domiciliu se obțin informații valoroase pentru optimizarea tratamentului antidiabetic și pentru luarea deciziilor la momentul potrivit. Astfel, echipa medicală poate identifica tipare glicemice, poate ajusta corect medicația și poate preveni apariția hipo- și hiperglicemiilor. De asemenea, această practică susține implicarea activă a persoanei în propria îngrijire și contribuie la îmbunătățirea rezultatelor terapeutice.[2]

32.3.3. Metode de automonitorizare a glicemiei

Glucometrul reprezintă una dintre cele mai utilizate metode- este un instrument practic, disponibil și eficient pentru monitorizarea glicemiei, însă necesită frecvente înțepături la nivelul degetelor, ceea ce poate deveni neplăcut pentru unele persoane.[3] Se recomandă ca pacienții să fie încurajați să aducă la consultul medical informații despre automonitorizarea glicemică și să țină evidența valorilor glicemiei într-un jurnal structurat în format clasic, tipărit, sau în format digital, cu aplicații mobile.[7,9] Aplicațiile mySugr, Glucose Buddy și Diabetes:M permit introducerea manuală a glicemiei, a carbohidraților consumați, a dozelor de insulină și a nivelului de activitate fizică, oferind posibilitatea de a urmări tendințele glicemice și de a genera rapoarte.[7,9] Cunoașterea valorilor este importantă atât pentru evaluarea corectă, cât și pentru controlul optim al terapiei antidiabetice. Vizualizarea și analiza oscilațiilor glicemiei și cauzele acestora pot fi folosite pentru detectarea tiparelor postprandiale, nocturne, celor legate de activitatea fizică, dar și a variațiilor apărute în anumite contexte, cum sunt vacanțele sau zilele de boală.

Monitorizarea continuă a glicemiei (CGM) oferă o evaluare dinamică și continuă a valorilor glicemice prin senzori subcutanați. Sistemele CGM pot funcționa în timp real, oferind alerte automate, sau pot fi de tip flash, necesitând scanarea periodică pentru citirea valorilor. Utilizarea CGM permite o mai bună detecție a fluctuațiilor glicemice, reduce riscul de hipoglicemie și oferă acces la parametri moderni precum timpul petrecut în intervalul țintă (Time in Range).[4,5]

Tipuri de sisteme de monitorizare continuă a glucozei din lichidul interstițial (CGMS)

- **rtCGM** = monitorizează și afișează glicemia în mod continuu, în timp real;
- **isCGM** = monitorizează glicemia în timp real, dar valoarea este afișată doar la scanarea senzorului cu un receptor;
- **CGM profesionali** = sunt utilizați episodic, 7-10 zile, de către specialiștii din domeniul medical pentru evaluarea statusului glicemic al pacientului și luarea deciziei terapeutice pe baza mai multor date (de exemplu, profilul glicemic clasic cuprinde 9 glicemii/24 ore, pe când o înregistrare cu CGM conține în general 288 valori ale glucozei); pacientul poate sau nu să aibă acces la valorile înregistrate;
- **Biosenzori** = monitorizează glicemia în timp real, dar afișează valori la o anumită perioadă de timp; aceștia oferă perspective mai degrabă decât alarme, se utilizează mai frecvent pentru

persoanele cu prediabet sau diabet fără terapie cu insulină.[16] În general, alertele senzorilor prezic direcția de modificare a glicemiei, ascendentă sau descendentă, cu aproximativ 30 de minute înainte de apariția hipoglicemiei și a hiperglicemiei, față de valorile țintă stabilite.

Unii senzori permit urmărirea la distanță a glicemiilor de către un aparținător sau medicul curant, prin diverse aplicații mobile (ex.: **Dexcom Follow**, **CareLink™ Connect**). Rapoartele privind autogestionarea glicemică se pot evalua pe diferite platforme dedicate atât de către persoana cu diabet, aparținători sau medicul curant, datele fiind protejate prin acorduri privind siguranța datelor (ex.: **Dexcom Clarity**, **Medtronic CareLink, Roche Diabetes Care**).

32.3.4. Factori care pot influența acuratețea senzorilor:

Acuratețea senzorilor poate fi influențată de anumite substanțe, medicamente utilizate în cursul unor afecțiuni acute, sau de către anumite afecțiuni cronice asociate ale persoanei cu diabet, în sensul înregistrării valorilor glicemice fals crescute sau fals scăzute.

- **Valori glicemice fals crescute:** MALTOZA, XYLOZA, N-ACETILCISTEINA, ACETAMINOFENUL (> 4 g/zi), ACIDUL ASCORBIC (la doze peste 500 mg), DOPAMINA, ACIDUL URIC; HEMATOCRITUL SCĂZUT (ANEMIE);
- **Valori glicemice fals scăzute:** FUROSEMID, VITAMINA C, HEMATOCRITUL CRESCUT (HEMOCONCENTRAȚIE).[16,18]

În perioadele cu afecțiuni acute, există un risc crescut de instabilitate glicemică. Se recomandă monitorizarea glicemică mai frecventă, compararea valorilor din sângele capilar cu valorile înregistrate de senzor și corecții cu insulină la intervale de 2-3 ore, concomitent cu monitorizarea corpilor cetonici.[17] La valori ale glucozei indicate de senzor peste 250 mg/dL, atunci când există corpi cetonici prezenți (în urină sau sânge), dar și la valori ale glucozei <70 mg/dL, sau daca există simptomatologie specifică hipoglicemiei, se recomandă testarea glicemiei capilare în vederea dozării insulinei.[18,19]

Tipuri de senzori afectați care înregistrează valori fals crescute:

- ACETAMINOFEN: Medtronic Guardian, peste 4 g/zi: Dexcom G6/7;
- ACID ASCORBIC (vitamina C peste 500 mg/zi): FreeStyle Libre;
- HYDROXIUREE: Dexcom G6/7, Medtronic Guardian;
- MANITOL (i.v. sau în perfuzia pentru dializa peritoneală): Senseonics Eversense;
- SORBITOL (i.v. sau în perfuzia pentru dializa peritoneală): Senseonics Eversense[16]

32.3.5. Time in Range/Timpul petrecut în țintele terapeutice (TIR)

Este un indicator al controlului glicemic, al aderenței la tratament, atât pe termen scurt – 1 zi, cât și pe termen lung 7-14-30-60-90 zile. Interpretarea corectă și beneficiul intervenției asupra tratamentului depind de utilizarea cât mai îndelungată a senzorului (>70%) pe o perioadă de 14 zile. Interpretarea TIR se face în baza *International Consensus on Time in Range* la valori de referință 70-180 mg/dL.[20,21] Un TIR peste 70% este strâns corelat cu o valoare a HbA1c de aproximativ 7%.[22,23]

Timp petrecut în hiperglicemie:	
TAR (time above range) > 250 mg/dL	< 5% majoritate adultilor < 10% persoane vârstnice
TAR (time above range) 181-250 mg/dL	< 25% majoritate adultilor < 50% persoane vârstnice
Timp petrecut în target/țintă:	
TIR (time in range) = 70-180 mg/dL	>70% majoritate adulților >50% persoane vârstnice
Timp petrecut în hipoglicemie:	
TBR (time below range) = 54-69 mg/dL	< 4% majoritatea adulților < 1% persoane vârstnice
TBR (time below range) < 54 mg/dL	<1 %

Figura 32.3.1. Interpretarea profilului glicemic conform International Consensus on Time in Range TIR (time in range) = timp petrecut în target/țintă; TBR (time below range) = timp petrecut sub țintă; TAR (time above range)= timp petrecut peste țintă.

32.3.6. Frecvența recomandată a automonitorizării

32.3.6.1. În diabetul zaharat tip 1 (DZ1)

Se recomandă minimum patru până la șapte determinări glicemice zilnice atunci când se utilizează glucometrul clasic. În cazul acestor persoane, recomandarea este de a utiliza monitorizarea continuă a glicemiei, fiind considerată standardul de îngrijire.[4]

1. **Copiii, adulții și vârstnicii cu diabet zaharat de tip 1**

Toate persoanele cu DZ1 trebuie încurajate să se automonitorizeze fie cu glucometrul, fie cu senzorul, cât mai aproape de momentul administrării insulinei, în funcție de schema terapeutică:

- Testarea glicemiei matinale: permite ajustarea dozei de insulină bazală și a bolusului prandial;
- Înaintea meselor principale, a gustărilor, la 1-2 ore după masă: permite aprecierea dozei de insulină în raport cu cantitatea de carbohidrați, corecția hiperglicemiei, adaptarea dozei în caz de hipoglicemie pre-prandială, ajustarea indicelui insulină-carbohidrați;
- Înainte de culcare și în mijlocul nopții (ora 3): prevenția hipoglicemiei nocturne, ajustarea insulinei bazale, atât prin injecții multiple zilnice, cât și în cazul terapiei prin pompă de insulină;
- Înainte, în timpul și după exercițiu fizic: prevenția hipoglicemiei induse de efortul fizic, monitorizarea în funcție de intensitate și durată; este indicată evaluarea la 30 de minute pe durata exercițiului, monitorizarea glicemiei la culcare și, eventual, administrarea unei gustări pentru prevenția hipoglicemiei tardive, nocturne;[24,25]
- După corectarea unei hipoglicemii: monitorizare la 15 minute după ingestia de carbohidrați și readministrarea acestora dacă glicemia nu s-a normalizat;
- În cazul simptomelor de hipoglicemie: orice simptomatologie de hipoglicemie se verifică prin glicemia capilară, se tratează de urgență, cu atenție specială la valori de alertă sub 54 mg/dL;
- Înainte și în timpul activităților speciale: de exemplu, conducerea de vehicule și utilaje.[16]

2. **Gravidele cu diabet zaharat tip 1 sau diabet gestațional**

Perioada de sarcină reprezintă o provocare pentru gravidele cu diabet atât din punct de vedere fiziologic, cât și psihologic. Țintele glicemice mult mai strânse necesită o monitorizare mai frecventă

decât în mod uzual, inclusiv la 1 oră după masă, și corecții frecvente cu insulină. Hipoglicemia nu este la fel de frecventă ca și în perioada dinaintea sarcinii, datorită insulinorezistenței fiziologice; mai mult decât atât, fătul nu este afectat de valorile hipoglicemiei mamei. S-a dovedit că utilizarea CGM la gravide îmbunătățește controlul glicemic și facilitează automonitorizarea corectă, reduce riscul de macrosomie fetală și complicațiile obstetricale atât ale mamei, cât și ale fătului.[25,26,27]

Monitorizarea glicemiilor postprandiale este asociată cu un risc mai mic de preeclampsie.[27] Creșterea cu doar 5% a TIR este asociată cu reducerea mortalității neonatale, a macrosomiei fetale și a internărilor în terapie intensivă neonatologie.[28]

32.3.6.2. În diabetul zaharat tip 2 (DZ2)

1. **Persoanele cu diabet zaharat tip 2 tratate cu insulină în regim bazal-bolus**

Automonitorizarea glicemiei este obligatorie și trebuie realizată zilnic, prin cel puțin patru determinări (înainte de mese și la culcare), cu măsurători suplimentare în cazul exercițiilor fizice intense sau al simptomelor de hipoglicemie, întrucât ajustarea corectă a dozelor de insulină prandială în funcție de valoarea glicemiei și de conținutul mesei contribuie la prevenirea hipoglicemiei, la menținerea glicemiei în intervalul țintă și la atingerea obiectivelor terapeutice.[10]

2. **Persoanele cu diabet zaharat tip 2 tratate cu insulină bazală**

Automonitorizarea glicemiei este importantă pentru evaluarea eficacității tratamentului și ajustarea dozei. Se recomandă una-două determinări zilnice, preferabil dimineața, înainte de micul dejun, pentru a permite titrarea progresivă a insulinei conform algoritmului terapeutic.[10] În caz de risc de hipoglicemie, doza trebuie redusă temporar, iar monitorizarea intensificată. Pe parcursul săptămânii, este utilă monitorizarea și în alte momente (înaintea meselor sau la culcare) pentru a surprinde variații semnificative ale glicemiei. Situații precum inițierea terapiei, modificări de stil de viață, efort fizic intens, boli intercurente sau tratamente noi pot impune creșterea temporară a frecvenței măsurătorilor.[10]

3. **Persoanele cu diabet zaharat tip 2 tratate fără insulină**

Automonitorizarea glicemiei poate fi utilă pentru a evalua influența alimentației, a activității fizice și a tratamentului asupra controlului glicemic.[6,10] Se recomandă 1–2 determinări pe săptămână, variind momentele testării pentru a surprinde posibilele fluctuații. În cazul tratamentului cu sulfoniluree sau glinide, din cauza riscului de hipoglicemie, este importantă monitorizarea atentă: à jeun, înainte de mese, la 2 ore postprandial sau când apar simptome sugestive.[10]

32.3.7. Interpretarea rezultatelor și ajustarea tratamentului

Interpretarea corectă a glicemiilor presupune corelarea cu momentele mesei, cu activitatea fizică și cu administrarea medicației. Ajustarea dozelor de insulină se realizează în funcție de valorile obținute, iar identificarea tiparelor glicemice permite prevenirea complicațiilor.[6]

Interpretarea datelor furnizate de jurnalul pacientului care utilizează glucometru permite: ajustarea insulinei bazale, ajustări privind aportul de glucide, frecvența și numărul gustărilor, precum și indicații privind indicele glicemic al glucidelor consumate, ajustări privind raportul/rația insulină: carbohidrați (ICR) și indicele de sensibilitate la insulină (ISF).

32.3.7.1. Interpretarea rezultatelor la utilizatorii de CGM trebuie să respecte câteva indicații

Informațiile de bază cuprind: date despre persoana monitorizată, tipul diabetului, regimul terapeutic, durata de utilizare a senzorului, tipul monitorizării: retrospectivă (CGM profesional – FreeStyle Libre Pro Flash, Abbott) sau în timp real (CGM personal în timp real – Medtronic Guardian Connect, Medtronic Simplera sau Dexcom One Plus, G6, G7, Accu-Chek SmartGuide), care a fost indicația pentru utilizarea senzorului.

Datele înregistrate sunt suficiente pentru a putea fi interpretate? Pentru ca interpretarea obținută prin monitorizare glicemică continuă să fie relevantă clinic, este esențial să se colecteze datele în mod constant și complet. Rapoartele se extrag din platformele dezvoltate de producătorul senzorului (de ex.:

Dexcom Clarity, Medtronic Carelink) respectând normele privind protecția datelor cu caracter personal. Un aspect fundamental în validarea interpretării este procentul de timp de purtare a senzorului. Pentru a considera că datele sunt reprezentative, senzorul ar trebui să fie purtat cel puțin 70-80% din timp (ideal >90%).

32.3.7.2. Verificarea datelor sumarizate

Cel mai frecvent, interpretarea se face sub forma AGP (*ambulatory glucose profile*). Se verifică: numărul valorilor înregistrate, extremele, secvențele orare de risc, valorile medii, deviația standard (SD), TIR, TBR, TAR, coeficientul de variație. Rapoartele sunt sumarizate pe perioade variabile, în funcție de tipul de dispozitiv.

- „Media glicemiilor" = media tuturor valorilor; unele dispozitive afișează „GMI" = *Glucose Management Index* – Index de management glicemic (GMI);
- „Deviația standard" (SD) = arată dispersia valorilor, fiind un indicator al variabilității glicemice.

32.3.7.3. Verificarea tiparului zilnic

Vizualizarea tuturor graficelor zilnice suprapuse (în diferite culori), identificând tipare ale variațiilor glicemiilor, cum ar fi: hipoglicemia nocturnă, hipoglicemia indusă de exercițiu fizic, hipoglicemii frecvente postprandiale, hipoglicemia tardivă – la câteva ore după consum de alcool sau exercițiu fizic, tipare de scădere bruscă sau creștere bruscă a glicemiei, valori extreme, izolate.

Se urmărește traseul nocturn, din perioada de post alimentar, valorile pre-/postprandiale, valorile în cursul și după exercițiu fizic. Graficul cu traseu ascendent reflectă în general ingestia alimentelor, iar cele cu traseu descendent brusc reflectă acțiunea insulinei asupra glicemiei. Creșterea lentă, graduală a trendului poate fi corelată cu insulină bazală insuficientă, factori de stres sau gustări frecvente. Scăderea lentă, graduală se corelează cu activitatea fizică, exces de insulină bazală, ingestia de alimente concomitent cu bolusul prandial, zile cu afecțiuni intercurente.

Rapoartele se pot interpreta și comparativ, pe o anumită perioadă de timp: zile (ex.: 10 zile) sau luni (3 luni), oferind informații cu privire la aderența la tratament sau impactul modificării terapiei asupra controlului glicemic.

32.3.7.4. Mascarea excursiilor glicemice

Utilizând o foaie de hârtie, se acoperă graficul glicemiilor TIR, astfel se observă excursiile glicemice din hiper-/hipoglicemie. Se poate evalua tiparul, numărul excursiilor pentru a determina cauza lor.[20,30,31]

32.3.7.5. Interpretarea săgeților de trend

Tabel 32.3.1.: Interpretarea tendinței glicemice în funcție de săgeți

MODEL SENZOR	SAGEATA DE TREND	MODIFICARE GLICEMIEI	MODIFICARE GLICEMIE
FreeStyle Libre (Abbott)[32,33]	↑ crește rapid	> 2 mg/dL/min	> 60 mg/dL în 30 min
	↗ crește moderat	1-2 mg/dL/min	30-60 mg/dL în 30 min
	→ modificare graduală	crește/scade > 1 mg/dL/min	< 60 mg/dL pe oră
	↘ în scădere moderată	1-2 mg/dL/min	> 60 mg/dL în 30 min
	↓ scădere rapidă	> 2 mg/dL/min	> 60 mg/dL în 30 min
Dexcom G5[32,34]	↑↑ creștere rapidă	> 3 mg/dL/min	> 90 mg/dL în 30 min
	↑ creștere	cu 2-3 mg/dL/min	60-90 mg/dL în 30 min
	↗ creștere ușoară	1-2 mg/dL/min	30-60 mg/dL în 30 min

	→ Constant	1 mg/dL/min	până la 15 mg/dL în 15 min
	↘ scădere ușoară	1-2 mg/dL/min	30-60 mg/dL în 30 min
	↓ În scădere	2-3 mg/dL/min	60-90 mg/dL în 30 min
	↓↓ scădere rapidă	> 3 mg/dL/min	> 90 mg/dL în 30 min
Medtronic Guardian Connect și Medtronic MiniMed 640G [32,35,36,37]	↑↑↑		≥3 mg/dL/min
	↑↑	≥1 mg/dL/min, dar <2 mg/dL/min	
	↑	≥1 mg/dL/min, dar <2 mg/dL/min	
	↓	≥1 mg/dL/min, dar <2 mg/dL/min	
	↓↓	≥2 mg/dL/min, dar <3 mg/dL/min	
	↓↓↓	≥3 mg/dL/min	

*Fără săgeți: sistemul nu poate calcula velocitatea și direcția trendului glucozei.

32.3.7.6. Ajustarea dozelor conform săgeților de tendință glicemică

Ajustarea dozelor conform săgeților de tendință **nu înlocuiește** calculul standard utilizând **ICR** și ISF, ci oferă un **ajutor suplimentar**.

- **(↑) Creștere rapidă a glucozei preprandial:** administrare bolus cu 15-30 minute înainte de masă;
- **(↓) Scădere rapidă a glucozei:** se administrează bolus în apropiere de momentul mesei. Dacă glicemia aprox. 150 mg/dL: se temporizează bolusul până când trendul se stabilizează.

Ajustrea dozelor de insulină preprandial și la peste 4 ore postprandial conform tendinței glucozei și factorului de corecție:[34]

Tabel 32.3.2.: Ajustarea dozelor de insulină preprandial și la mai mult de 4 ore postprandial conform tendinței glicemice utilizând sistemul FreeStyle Libre si Dexcom G5 [34]

	TREND	**FC <25mg/dL**	**FC 25-50 mg/dL**	**FC 50-75 mg/dL**	**FC >75mg/dL**
FreeStyle Libre	↑	+ 3,5UI	+ 2,5UI	+ 1,5UI	+ 1UI
	↗	+ 2,5UI	+ 1,5UI	+ 1UI	+ 0,5UI
	→	Fără ajustare	Fără ajustare	Fără ajustare	Fără ajustare
	↘	- 2,5UI	- 1,5UI	- 1UI	Fără ajustare
	↓	- 3,5UI	- 2,5UI	- 1,5UI	- 1UI
Dexcom	↑↑	+ 4,5UI	+ 3,5UI	+ 2,5UI	+ 1,5UI
	↑	+ 3,5UI	+ 2,5UI	+ 1,5UI	+ 1UI
	↗	+ 2,5UI	+1,5UI	+ 1UI	Fără ajustare
	→	Fără ajustare	Fără ajustare	Fără ajustare	Fără ajustare
	↘	- 2,5UI	- 1,5UI	- 1UI	- 0,5UI
	↓	- 3,5UI	- 2,5UI	- 1,5UI	- 1UI
	↓↓	- 4,5UI	- 3,5UI	- 2,5UI	-1,5UI

32.3.7.7. Educația pentru automonitorizare

Eficacitatea automonitorizării este strâns legată de educația persoanei cu diabet. Pentru a putea obține beneficii reale, aceasta trebuie să primească instruire adecvată, să înțeleagă semnificația valorilor

înregistrate și să știe când este necesar să apeleze la echipa medicală.[5] Eficiența utilizării și automonitorizării prin CGM depinde în mare măsură de felul în care medicul prezintă avantajele și dezavantajele, raportul risc – beneficiu.

Educația pacientului trebuie să cuprindă: alegerea zonei de inserție, prevenirea alergodermiei datorată adezivilor, calibrarea senzorului pentru dispozitivele care necesită calibrare, educația privind interpretarea tendinței glicemice, utilizarea dispozitivelor în condiții speciale: afecțiuni acute, utilizarea în vacanțe, în apă, renunțarea temporară în cursul explorărilor imagistice (radiologie, computer tomograf, rezonanță magnetică) sau fizioterapie.

Educația trebuie să includă și automonitorizarea cu glucometrul: în perioadele de disfuncționalități, în perioadele de *warm-up* (încălzire) a senzorului, în cazul lipsei conexiunii la internet sau a electricității, în perioadele de întrerupere a comunicării între senzor și transmițător.[29]

32.3.8. Provocări și perspective în automonitorizarea glicemiei

Costul testelor pentru glucometru reprezintă o barieră, mai ales în cazul persoanelor cu venituri reduse sau care necesită multiple măsurări glicemice zilnic[3,11] și poate afecta aderența pacientului.[3] **Accesul la CGM este limitat,** întrucât persoanele cu DZ2 în România nu beneficiază de compensare.[12] O barieră semnificativă este lipsa de timp pentru instruirea pacienților.[13] Lipsa educației afectează corectitudinea tehnicii și interpretarea valorilor glicemice.[13] **Aderența la automonitorizare este scăzută** în special la persoanele tratate fără insulină sau cu insulină bazală.[13,14]

Limitările includ: reticența echipei medicale, disconfortul înțepăturilor și percepția de inutilitate a automonitorizării, toate datorită absenței sau nivelurilor scăzute de educație medicală.[14]

Pentru îmbunătățirea aderenței, se recomandă: educație medicală continuă, utilizarea aplicațiilor mobile simple și promovarea programelor de autogestionare active.[14,15] Accesul crescut la CGM, scăderea costurilor glucometrelor și integrarea cu aplicațiile digitale sunt priorități în optimizarea automonitorizării.[3,12,15]

32.3.9. Concluzii

Automonitorizarea glicemiei este un instrument util care ajută persoanele cu diabet zaharat să își gestioneze mai eficient afecțiunea. Selecția tipului și frecvenței monitorizării trebuie să fie individualizată, în funcție de tipul de diabet și schema de tratament. Educația optimă și monitorizarea constantă a pacientului cu diabet sunt esențiale pentru succesul automonitorizării și, de asemenea, pentru atingerea obiectivului terapeutic.[1] Automonitorizarea glicemiei trebuie să fie personalizată, dinamică și inclusă în educația persoanelor cu diabet, pentru a putea corela propriile rezultate și pentru a le aplica în ajustarea medicației și reducerea riscului de complicații acute și cronice.[10]

Bibliografie:

1. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Diabetes technology: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1):S111–S127.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Glycemic targets: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1):S97–S110.
3. Oser SM, Oser TK. Medicare coverage of continuous glucose monitoring — 2024 updates. Fam Pract Manag. 2024;31(1):17–18.
4. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Continuous glucose monitoring overview [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 10]. Available from: https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/managing-diabetes/continuous-glucose-monitoring

5. Centers for Medicare & Medicaid Services. Glucose monitor – policy article. Medicare Coverage Database. Revizuit 2024 Jan 1.
6. FDA. FDA warning on CGM app notifications and compatibility issues. AP News. 2025.
7. Smith BD, Runge AS, Brown AS, et al. Advancing Medicaid and Medicare access to CGM: policy updates and coverage alignment. J Manag Care Spec Pharm. 2024;30(10-B):S40.
8. Sharma S, Patel V, Mehta N, et al. Evaluating the impact of mySugr® mobile health application on glycemic control in people with diabetes mellitus in India: Real-world data analysis. Diabetes Technol Ther. 2025;27(3):165–175.
9. The diaTribe Foundation. 4 free apps that sync blood glucose meters [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 5]. Available from: https://diatribe.org/diabetes-technology/4-free-apps-sync-blood-glucose-meters
10. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Diabetes technology: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1):S111–S127.
11. Aleppo G, Aroda VR, et al. Diabetes technology: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care. 2024;47(Suppl 1):S111–S127.
12. Grunberger G, Sherr JL, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: The Use of Advanced Technology in the Management of Persons With Diabetes Mellitus. Endocr Pract. 2021;27(6):505–537.
13. Holmes-Truscott E, Skinner TC, Pouwer F. Education needs and self-monitoring practices of adults with type 2 diabetes: A systematic review. Patient Educ Couns. 2022;105(1):3–14.
14. Polonsky WH, Fisher L, et al. Barriers to self-monitoring of blood glucose: Literature review and proposed solutions. Diabetes Educ. 2020;46(4):367–379.
15. Mastrototaro J, Shin JJ, Marcus A. Noninvasive glucose monitoring technologies: A review. Diabetes Technol Ther. 2023;25(3):181–191.
16. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diabetes Techonolgy: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025;44(Suppl 1):S146–S166. https://doi.org/10.2337/dc25-S007.
17. Aleppo G, Ruedy KJ, Riddlesworth TD, et al. REPLACE-BG: a randomized trial comparing continuous glucose monitoring with and without routine blood glucose monitoring in adults with well-controlled type 1 diabetes. Diabetes Care. 2017;40(4):538-545.
18. Yogish C. Kudva, Andrew J. Ahmann, Richard M. Bergenstal, James R. Gavin III, Davida F. Kruger, L. Kurt Midyett, Eden Miller, and Dennis R. Harris. Approach to Using Trend Arrows in the FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring Systems in Adults. December 2018 | Vol. 2, Iss. 12 doi: 10.1210/js.2018-00294 | Journal of the Endocrine Society | 1320–1337.
19. Grazia Aleppo, Lori M. Laffel, Andrew J. Ahmann, Irl B. Hirsch, Davida F. Kruger, Anne Peters, Ruth S. Weinstock, and Dennis R. Harris. A Practical Approach to Using Trend Arrows on the Dexcom G5 CGM System for the Management of Adults With Diabetes; December 2017 | Vol. 1, Iss. 12 doi: 10.1210/js.2017-00388 | Journal of the Endocrine Society | 1445–1460.
20. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care 2019l 42:1593-1603
21. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6.Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025;48(Suppl. 1):S128–S145. https://doi.org/10.2337/dc25-S006
22. Beck RV, Bergenstal RM, Cheng P. et al. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. Journal of Diabetes Science and Technology 2019, Vol. 13(4) 614–626. https://doi.org/10.1177/1932296818822496

23. Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2019 Feb;21(2):81-85. doi: 10.1089/dia.2018.0310
24. Perkins, B.A., Turner, L.V. & Riddell, M.C. Applying technologies to simplify strategies for exercise in type 1 diabetes. Diabetologia 67, 2045–2058 (2024). https://doi.org/10.1007/s00125-024-06229-x
25. Riddell MC, Milliken J. Preventing exercise-induced hypoglycemia in type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring and a new carbohydrate intake algorithm: an observational field study.Diabetes Technol Ther. 2011;13(8):819-825. https://doi.org/10.1089/dia.2011.0052
26. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. Obstetrics & Gynecology 131(2):p e49-e64, February 2018. | DOI: 10.1097/AOG.0000000000002501
27. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 15.Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025;48(Suppl. 1):S306–S320. https://doi.org/10.2337/dc25-S015
28. V A Holmes 1, S Young, M J A Maresh, D W M Pearson, J D Walker, D R McCance. DAPIT Study Group. The Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial. DOI: 10.1016/j.ijgo.2004.06.015
29. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R et al. CONCEPTT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. Lancet 2017 Nov 25;390(10110):2347–2359. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32400-5
30. Jennifer L. Sherr; Lutz Heinemann ; G. Alexander Flemin et al. Automated Insulin Delivery: Benefits, Challenges, and Recommendations. A Consensus Report of the Joint Diabetes Technology Working Group of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association. Diabetes Care 2022;45(12):3058–3074. https://doi.org/10.2337/dci22-0018
31. Sufyan Hussain, Nick Oliver. Insulin Pumps and Continuous Glucose Monitoring Made Easy 7. Interpretation of continuous glucose monitoring recordings p55-59. Elsevier, ISBN 9780702061240.
32. Crăciun AE, Morariu DM, Roman G. Ghid practic de utilizare a sistemelor de monitorizare continua a glucozei. Editura medicala Universitara “Iuliu Hatieganu” Cluj Napoca 2019.
33. David C. Klonoff, MD, FACP, FRCPE, Fellow AIMBE and David Kerr, MD, FRCPE. A Simplified Approach Using Rate of Change Arrows to Adjust Insulin With Real-Time Continuous Glucose Monitoring. Journal of Diabetes Science and Technology 2017, Vol. 11(6) 1063–1069. https://doi.org/10.1177/1932296817723260
34. Yogish C. Kudva, Andrew J. Ahmann, Richard M. Bergenstal, James R. Gavin III, Davida F. Kruger, L. Kurt Midyett, Eden Miller, and Dennis R. Harris. Approach to Using Trend Arrows in the FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring Systems in Adults. December 2018 | Vol. 2, Iss. 12 doi: 10.1210/js.2018-00294 | Journal of the Endocrine Society | 1320–1337.
35. Grazia Aleppo, Lori M. Laffel, Andrew J. Ahmann, Irl B. Hirsch, Davida F. Kruger, Anne Peters, Ruth S. Weinstock, and Dennis R. Harris. A Practical Approach to Using Trend Arrows on the Dexcom G5 CGM System for the Management of Adults With Diabetes; December 2017 | Vol. 1, Iss. 12 doi: 10.1210/js.2017-00388 | Journal of the Endocrine Society | 1445–1460.
36. Medtronic MiniMed, Inc. User guide for the Medtronic 640G system. 6025957-024_a. REF MMT-1511 MMT-1711. 2015:192-193.
37. Medtronic MiniMed, Inc. Getting started with the MiniMed™ 640G system. C201500095aEEREVB. 2015:37.
38. Medtronic Australasia Pty Ltd. Quick reference guide for the Medtronic 640G system. https://hcp.medtronicdiabetes.com.au/sites/default/files/cgm_quick_reference_guide_for_minimed_640g.pdf. Accessed July 26, 2017.

Capitolul 32.4. Dispensarizarea periodică

Diana Clenciu, Roxana Barbu, Dumitra Bălan

32.4.1. Dispensarizarea periodică a diabetului zaharat

Diabetul zaharat este o afecțiune cronică, progresivă, cu risc crescut atât de complicații acute, cât și de complicații micro- și macrovasculare. Pentru a preveni apariția acestora, este necesar un proces de monitorizare continuă, educație atentă a pacienților și sprijin în autogestionarea diabetului. Educația specifică persoanelor cu diabet trebuie să fie proactivă, inițiată și coordonată din cabinetul medical, ca aspect definitoriu al unei îngrijiri adaptate fiecărui pacient.[1,2]

Dispensarizarea periodică, în regim ambulatoriu sau spitalizări de zi, centrată pe nevoile individuale ale persoanei cu diabet, este un pilon fundamental în managementul integrat al bolii.[1,2]

Scopurile dispensarizării sunt: [1,2,5]

- **Monitorizarea eficacității și siguranței tratamentului**, cu ajustări terapeutice individualizate proactiv;
- **Sprijinirea educației individuale pentru autogestionare**: nutriție, activitate fizică, somn, stres, automonitorizare glicemică, program de vaccinare;
- **Promovarea implicării active a persoanei cu diabet** în luarea deciziilor privind stilul de viață și tratament;
- **Identificarea timpurie a barierelor psihosociale** și recomandarea consilierii adecvate, dacă este necesar.

32.4.1.1. Evaluarea inițială

Coincide cu momentul luării în evidență și stabilirii diagnosticului.

1. **Obiective:**[1,2]

- Stabilirea diagnosticului, a statusului metabolic și a riscului cardiovascular;
- Identificarea comorbidităților și a complicațiilor prezente;
- Elaborarea planului de tratament și educație terapeutică și nutrițională inițială.

2. **Elemente obligatorii ale evaluării inițiale sunt:**[1,2]

- Anamneză (istoric familial, antecedente personale, momentul debutului, factori de risc, etc.);
- Examen clinic general, incluzând antropometria de bază (greutate, înălțime) și evaluarea sistematică a picioarelor, pentru identificarea semnelor precoce ale piciorului diabetic;
- Screeningul complicațiilor cronice;
- testare sensibilitate periferică (monofilament, diapazon, sensibilitate termică și dureroasă, reflexe osteotendinoase);
- evaluare oftalmologică (anamneză, trimitere către specialistul oftalmolog pentru examen fund de ochi, retinofotografie sau OCT - ocular computer thomography);
- EKG, estimarea riscului cardiovascular global prin scoruri validate (SCORE2, ASCVD); [3,4]
- evaluarea funcției renale – rata estimată a filtrării glomerulare (eGFR), raport albumină/creatinină urinară (RACU);
- Evaluarea completă a statusului metabolic prin completarea cu investigații paraclinice absente la momentul prezentării inițiale la medicul diabetolog, incluzând: dozare HbA1c, glicemie a jeun și la 2 h postprandial, profil lipidic complet, acid uric, evaluarea funcției renale și hepatice, calcul FIB-4, peptid C, markeri de auto-imunitate, în cazurile necesare; lista investigațiilor poate fi extinsă în funcție de particularitățile clinice și contextul evolutiv al bolii;
- Evaluarea riscului cardiovascular și încadrarea într-o clasă de risc specifică[3,4]

- Educație terapeutică de bază: alimentația, activitatea fizică, automonitorizarea glicemică și recunoașterea simptomelor hipoglicemiei;
- Inițierea terapiei antidiabetice și stabilirea țintelor de terapie individualizate;
- Inițierea, optimizarea sau continuarea terapiei asociate (pentru dislipidemie, hiperuricemie, hipertensiune arterială, steatoză hepatică) și stabilirea țintelor terapeutice individualizate;
- Planificarea următorului consult medical (la 1, 3 sau 6 luni, în funcție de evoluția clinică și metabolică), precum și planificarea investigațiilor paraclinice care necesită monitorizare periodică, cu precizarea frecvenței recomandate pentru fiecare.

3. În timpul consultațiilor de control se monitorizează: [1,2]

- Parametrii metabolici: HbA1c, profil glicemic, lipidic, renal, hepatic, rapoarte de senzori și pompe de insulină sau din aplicații dedicate diabetului zaharat; lista parametrilor monitorizați poate fi extinsă în funcție de particularitățile clinice și contextul evolutiv al bolii;
- Greutatea, tensiunea arterială în clino- și ortostatism, circumferința abdominală;
- Aderența la stilul de viață (dietă, activitate fizică) și la tratamentul recomandat:
- revizuirea jurnalului alimentar și a caietului de automonitorizare/rapoarte din aplicații de jurnalizare specifice;
- întrebări directe privind modul de administrare a medicamentelor (de ex.: „Cum luați dimineața tratamentul?”, „V-au mai rămas medicamente?”, „Vi s-a întâmplat să uitați o doză de medicament?”);
- Ajustarea dozelor de medicamente sau modificarea schemei terapeutice;
- Starea de bine a persoanei cu diabet, simptomatologia actuală dacă există, mediul familial.

Este esențială adaptarea proactivă a tratamentului în funcție de: controlul metabolic, statusul ponderal, valorile tensiunii arteriale (TA), profilul lipidic, renal, hepatic, precum și în contextul unor evenimente recente - hipoglicemii, spitalizări sau episoade acute de boală. Planul terapeutic trebuie explicat în detaliu și consemnat în scris, astfel încât pacientul să îl poată urma cu încredere, asumare și corectitudine.[1,2]

- Evaluarea reacțiilor adverse ale terapiei;[1,2]

Reacțiile adverse nu reprezintă un eșec al tratamentului și nici nu trebuie negate sau banalizate, ci înțelese, discutate și gestionate în echipă. Ele fac parte din realitatea terapiei și pot influența semnificativ aderența, încrederea pacientului și calitatea vieții. În practica zilnică, pacientul trebuie încurajat: să semnaleze orice disconfort apărut după inițierea unui nou medicament, să nu întrerupă tratamentul din proprie inițiativă, ci să discute deschis cu medicul, să înțeleagă că monitorizarea și comunicarea reacțiilor adverse sunt parte integrantă a terapiei personalizate, nu motive de „rușine” sau „teamă”.

- Evaluarea episoadelor de hipoglicemie;[1,2]

Se recomandă: o anamneză detaliată, discutarea simptomelor, educarea pacientului în a evita să „presupună” hipoglicemia în lipsa unei confirmări prin testare, precum și revizuirea modului în care a reacționat și tratat episoadele anterioare.

- Tehnica de administrare a insulinei, unde este necesar; [1,2]

Verificarea periodică a: tehnicii de injectare, locurilor de administrare (pentru a preveni lipohipertrofia/lipoatrofia, echimozele), modul în care pacientul ajustează dozele în funcție de mese, activitate fizică, stres sau infecții intercurente. Educația este un proces continuu – greșelile pot apărea frecvent chiar și la pacienți cu experiență. Se insistă și asupra modului de păstrare a insulinei și a altor medicamente antidiabetice injectabile, mai ales în perioadele cu temperaturi extreme, pentru a preveni degradarea eficacității preparatului.

- **Consiliere nutrițională și sprijin educațional;**[6]

Fiecare consultație include o scurtă intervenție educațională: se evaluează înțelegerea recomandărilor, se corectează eventualele erori, se oferă sugestii personalizate și, la nevoie, se recomandă întâlniri cu dieteticianul sau orientarea pacientului pentru suport psihologic. Educația continuă este esențială pentru aderența pe termen lung.

- Necesitatea autocontrolului prin ajustarea dozelor de medicație, a insulinei în funcție de efortul fizic și alimentație (episoade de post, de exemplu);[1,2]

Rolul consultațiilor de control este de a interveni precoce în apariția posibilelor complicații cronice și întârzierea progresiei diabetului.[1,2,5]

Pot fi necesare consultații mai frecvente în caz de dezechilibru glicemic, schimbări recente de tratament, hipoglicemii severe sau frecvente, sarcină, apariția unor afecțiuni acute sau dificultăți psihosociale **semnificative.** [1,2,5]

4. Planificarea următorului control și urmărirea analizelor:

Se decide împreună cu pacientul:

- Frecvența următorului control (la 1, 3 sau 6 luni);
- Lista investigațiilor paraclinice recomandate pentru evaluarea periodică și țintele terapeutice clare pentru perioada următoare (ținte terapeutice glicemice, ponderale, lipidice, renale, legate de aderență, simptomatologie – lista acestora poate fi extinsă în funcție de particularitățile clinice și contextul evolutiv al bolii).

Fiecare consult ar trebui să se încheie cu un plan de acțiune consemnat în scris și împărtășit cu pacientul, și, dacă este necesar, cu aparținătorii acestuia.

32.4.1.2. Evaluările de etapă anuală

Cuprind stadializarea complicațiilor și urmărirea acestora.

Evaluările de etapă sunt consultații complexe, realizate la intervale regulate, conform planului de urmărire, sau suplimentar, în regim neprogramat, atunci când starea clinică o impune. Acestea permit depistarea precoce a complicațiilor, reevaluarea stării generale (metabolică, cardiovasculară, renală, neurologică, psihosocială) și reajustarea obiectivelor terapeutice.[1,2,3,4]

În timpul acestor evaluări de etapă se urmăresc posibila apariție sau progresie a:

- Retinopatiei diabetice - anamneză, trimitere examen fund de ochi (prin dilatare pupilară sau retinofotografie), chiar și în absența simptomelor;[1,2]
- Nefropatia diabetică - eRFG, RACU;[1,2]
- Polineuropatia diabetică senzitivă simetrică distală - se recomandă testarea sensibilității tactile, vibratorii, termice și dureroase, a reflexelor osteotendinoase și documentarea simptomatologiei pacientului. Pot fi utilizate chestionarele Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) și Toronto Clinical Scoring System (TCSS) în cabinet de către persoanele cu diabet pentru a pune diagnosticul, dar și pentru a monitoriza evoluția neuropatiei și pentru a ajusta tratamentul;[7]
- Boala cardiovasculară - TA, EKG, estimarea riscului cardiovascular global prin scoruri validate (SCORE2, ASCVD);[3,4]
- Boala arterială periferică - simptome clinice: claudicație, disconfort la mers, răni care nu se vindecă, examen clinic, indicele gleznă-braț;[3,4]
- Steatoza hepatică metabolică – examen clinic, evaluare biochimică, scor FIB-4, dacă este necesar ecografie abdominală;[3,4]
- Evaluarea sănătății psihosociale - se recomandă aprecierea stării emoționale, a sprijinului social, a impactului bolii asupra vieții cotidiene și a semnelor de tulburări comportamentale. Ghidurile susțin utilizarea chestionarelor validate (PHQ-9, GAD-7) și, dacă este cazul, direcționarea către consiliere psihologică;[5]

- Evaluarea autogestionării și educației - se analizează capacitatea persoanei de a-și monitoriza glicemia, ajusta tratamentul și recunoaște hipoglicemia, precum și nivelul de cunoștințe despre boală și stil de viață, și se identifică barierele personale;[6]

Pe parcursul tuturor acestor consultații, pacientul trebuie implicat activ în stabilirea obiectivelor și luarea deciziilor terapeutice.[1,2] În urma acestor evaluări, se reanalizează planul terapeutic și se decid eventuale ajustări, în funcție de evoluția parametrilor clinici și biologici. Concomitent, se stabilesc noi ținte terapeutice și se decide necesitatea consulturilor interdisciplinare (oftalmologie, neurologie, nefrologie, cardiologie, gastroenterologie, pneumologie, chirurgie vasculară/plastică, etc.).[1,2]

În concluzie, dispensarizarea este un element important în îngrijirea persoanelor cu diabet, contribuind la prevenirea complicațiilor, ajustarea la timp a tratamentului și susținerea autogestionării.[1,2] Eficiența acesteia depinde de individualizarea frecvenței vizitelor, integrarea intervențiilor educaționale și colaborarea interdisciplinară.[1,2] Consultațiile vor fi adaptate profilului metabolic, comorbidităților și contextului psihosocial, având ca obiectiv îmbunătățirea continuă a calității vieții și a rezultatelor terapeutice. [1,2]

Tabelul 32.4.1. Frecvența recomandată a consultațiilor de control și a evaluărilor complete[1,2,3,4]

Tip de diabet	**Control metabolic**	**Frecvența minimă recomandată**	**Evaluări complete (screening anual)**	**Observații**
DZ tip 1	Optim (HbA1c <6,5 - 7%/ individualizată)	La 3 luni	Anual, începând cu anul 5 de evoluție	Preferabil CGM dacă disponibil; reevaluare periodică; verificarea tehnicii de injectare, a aderenței, a cunoștințelor specifice, și a capacității de recunoaștere și corectare a hipoglicemiilor
	Suboptimal/ instabil	Lunar sau la 2 luni sau telemonitorizare	La nevoie mai devreme	Vizite frecvente cu prezență fizică sau online (în caz de hipoglicemie severă sau variabilitate mare); verificarea tehnicii de injectare, a aderenței, a cunoștințelor specifice, și a capacității de recunoaștere și corectare a hipoglicemiilor
DZ tip 2 – doar dietă	Optim (HbA1c <6,5%/individualizată)	La 12 luni	Anual	Focus pe menținerea stilului de viață sănătos, scădere ponderală cu țintă individualizată
DZ tip 2 – ADO	Optim (HbA1c în țintă - individualizată)	La 3–6 luni	Anual	Reevaluare la schimbarea tratamentului sau apariția efectelor adverse, decompensări de diverse cauze
	Suboptimal	La 3 luni	Anual	Reevaluare terapie nutrițională, modificare schemă terapeutică, consiliere psihologică
DZ tip 2 – insulină	Optim	La 3 luni	Anual	Verificare frecventă a tehnicii de injectare, a aderenței, a capacității de recunoaștere și corectare a hipoglicemiilor
	Suboptimal	Lunar – trimestrial	Anual	Necesară implicarea echipei extinse; Verificare frecventă a tehnicii de injectare, a aderenței, a capacității de recunoaștere și corectare a hipoglicemiilor

Tip de diabet	Control metabolic	Frecvența minimă recomandată	Evaluări complete (screening anual)	Observații
Diabet gestațional	În sarcină	Săptămânal – bilunar	Conform recomandărilor medicului obstetrician	Monitorizare intensivă până la naștere; reevaluare postpartum
Postpartum GDM	4 – 12 săpt. de la naștere	1 evaluare + screening	Anual dacă nu e DZ confirmat	Reevaluare periodică a riscului metabolic

32.4.2. Dispenzarizarea afecțiunilor metabolice frecvent asociate diabetului zaharat (dislipidemie, hiperuricemie, obezitate)[1,8]

Abordarea holistică a persoanei cu diabet include depistarea și tratarea complicațiilor cronice ale diabetului, dar și prezența altor afecțiuni metabolice frecvent asociate (dislipidemia, hiperuricemia și obezitatea) care pot face obiectul consulturilor în cabinetele de diabet, nutriție și boli metabolice.

Dispensarizarea acestor condiții trebuie să fie integrată în consultațiile periodice și adaptată statusului clinic individual.

Obiective :

- Eficiența măsurilor terapeutice prin evaluarea clinică, paraclinică și a stilului de viață;
- Modificarea schemei terapeutice în funcție de constantele clinice și biologice, tolerabilitate, aderență terapeutică;
- Evaluarea riscului cardiovascular, a riscului de prediabet și diabet în cazul sindromului metabolic;
- Evaluarea posibilelor efecte adverse, a funcției hepatice și renale.

32.4.2.1. Evaluări recomandate în dislipidemie

Pentru persoanele cu diabet zaharat se recomandă un profil lipidic complet (colesterol-total, HDL-colesterol, LDL-colesterol și trigliceride) la momentul diagnosticului, la prima evaluare medicală și apoi anual (inclusiv la persoanele cu diabet zaharat de tip 1), în lipsa altor factori de risc care creează necesitatea unor evaluări mai frecvente. Înainte de a începe tratamentul cu statine sau alte medicamente hipolipemiante, se evaluează profilul lipidic, apoi se repetă la 4-12 săptămâni după inițiere sau modificare de doză, și ulterior, anual, după stabilizare.[9]

Obiectivul este dublu: evaluarea eficienței tratamentului și încurajarea aderenței la planul terapeutic. Dacă valorile LDL-colesterol nu scad corespunzător, este necesară reanalizarea terapiei. Chiar și doze mici de statine, administrate într-un alt regim terapeutic decât cel uzual, zilnic, sunt dovedite a aduce beneficii, iar tratamentul trebuie ajustat.[10] Cu privire la efectele adverse, mialgia este raportată în proporție de 5-10% de persoanele care au în tratamentul cronic o statină, dar este rareori cauzată de aceasta. Riscul de miopatie severă sau rabdomioliză este foarte redus. Gestionarea reacțiilor musculare se realizează individualizat, prin dozarea progresivă a statinei, schimbare cu un alt preparat din cadrul clasei terapeutice, sau asocierea de preparate farmacologice non-statinice. Interacțiunile medicamentoase vor fi verificate însă, având în vedere recomandarea cu caracter permanent al tuturor acestor terapii. Creșterile enzimelor hepatice sunt posibile, dar de obicei reversibile. Monitorizarea de rutină a enzimelor hepatice sau a creatin-kinazei nu mai sunt recomandate.[10]

32.4.2.2. Evaluări recomandate în hiperuricemia primară sau secundară

În cadrul evaluărilor anuale, se recomandă determinarea acidului uric și evaluarea funcției renale (uree, creatinină, eGFR, raport albumină/creatinină urinară) pentru inițierea sau continuarea

tratamentului uricosupresor. Inițierea acestei terapii are recomandare fermă la pacienții fie cu gută recurentă (≥ 2 crize de gută/an), fie cu prezența tofilor gutoși sau a leziunilor radiologice sugestive. De asemenea, se recomandă condiționat, în cazurile cu o singură criză de gută, dar care asociază afectare renale cronică ≥ grad 3, o valoare a acidului uric ≥ 9 mg/dL sau litiază, și nu este recomandată la pacienții cu hiperuricemie asimptomatică sau cu o primă criză de gută și fără comorbidități. Valoarea de 6,8 mg/dL a acidului uric reprezintă pragul peste care acidul uric nu mai este solubil și poate forma cristale, dar această valoare nu este considerată ca recomandare de inițiere a tratamentului uricosupresor. Evaluarea efectului terapeutic se realizează verificând valoarea acidului uric la 3, 6 și 12 luni, alături de aderența la modificarea stilului de viață și tratament.[11]

32.4.2.3. Evaluări recomandate în obezitate

Evaluarea antropometrică, care este considerată în categoria date sensibile privind starea de sănătate, va include greutatea, indicele de masă corporală, circumferința abdominală, raportul talie-șold, raportul talie-înălțime și va fi realizată la fiecare consult. Se recomandă la 3–6 luni evaluarea ponderală împreună cu analiza comportamentului alimentar, a calității somnului și a nivelului de activitate fizică. Evaluarea cuprinde o analiză nutrițională detaliată și, dacă este cazul, considerarea tratamentului farmacologic sau a indicației pentru chirurgia metabolică.[12]

32.4.3. Ținte orientative recomandate – acestea se vor individualiza în funcție de particularitățile individuale

Pentru diminuarea riscului cardiovascular, se recomandă următoarele ținte la persoanele cu diabet:

- LDL-colesterol < 70 mg/dL pentru risc înalt, <55 mg/dL pentru risc foarte înalt ; < 40 mg/dl pentru pacienții cu > 1 eveniment cardiovascular major;
- Trigliceride < 150 mg/dL;
- HDL-colesterol > 40 mg/dL la bărbați și > 50 mg/dL la femei;
- Acid uric < 6 mg/dL în cazul gutei recurente;
- TA < 135/80 mmHg;
- Funcție renală estimată (eGFR) > 60 mL/min/1,73 m^2, RACU < 30 mg/g (<3 mg/mmol) creatinină urinară;
- Reducerea greutății corporale cu 5–15% în decurs de 6–12 luni, pentru beneficii cardio-reno-hepato-metabolice semnificative.[9,10,11,12]

32.4.4. Concluzie

Pentru un management eficient al diabetului zaharat, dispensarizarea periodică trebuie privită ca un instrument esențial pentru prevenirea complicațiilor, ajustarea în mod individualizat a terapiilor și consolidarea autogestionării. Consultațiile la intervale regulate, completate cu evaluările anuale structurate și intervențiile educaționale sunt cele care permit identificarea precoce a dezechilibrelor și implicarea reală, activă, a pacientului în propriul parcurs terapeutic.

Bibliografie:

1. American Diabetes Association (ADA). *Standards of Care in Diabetes – 2025*. Diabetes Care. 2025;48(Suppl 1):S1–S202. Disponibil la: https://diabetesjournals.org
2. International Diabetes Federation (IDF). *IDF Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes in Primary Care – 2023*. Disponibil la: https://idf.org
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Type 2 diabetes in adults: management (NG28)* – actualizat 2023. Disponibil la: https://www.nice.org.uk/guidance/ng28

4. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. *Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2023. ADA-EASD Consensus Report.* Diabetologia. 2023;66:811–826. https://doi.org/10.1007/s00125-023-05968-8
5. Young-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F, Gonzalez JS, Hood K, Peyrot M. *Psychosocial Care for People with Diabetes.* Diabetes Care. 2025;48(Suppl 1):S35–S46. https://doi.org/10.2337/dc25-S035
6. Holt RIG, De Vries JH, Hess-Fischl A, et al. *The Role of the Multidisciplinary Team in Diabetes Care.* Lancet Diabetes Endocrinol. 2023. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00134-4
7. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. *Diabetic neuropathy: A position statement by the ADA and the EASD.* Diabetes Care. 2022;45(1):136–154. https://doi.org/10.2337/dci21-0001
8. Piepoli MF, et al. *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (SCORE2).* Eur Heart J. 2021;42:3227–3337.
9. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care* 1 January 2025; 48 (Supplement_1): S207–S238. https://doi.org/10.2337/dc25-S010
10. Frank L J Visseren, François Mach, Yvo M Smulders, David Carballo, Konstantinos C Koskinas, Maria Bäck, Athanase Benetos, Alessandro Biffi, José-Manuel Boavida, Davide Capodanno, Bernard Cosyns, Carolyn Crawford, Constantinos H Davos, Ileana Desormais, Emanuele Di Angelantonio, Oscar H Franco, Sigrun Halvorsen, F D Richard Hobbs, Monika Hollander, Ewa A Jankowska, Matthias Michal, Simona Sacco, Naveed Sattar, Lale Tokgozoglu, Serena Tonstad, Konstantinos P Tsioufis, Ineke van Dis, Isabelle C van Gelder, Christoph Wanner, Bryan Williams, ESC Scientific Document Group , 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 34, 7 September 2021, Pages 3227–3337, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484
11. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, Gelber AC, Harrold LR, Khanna D, King C, Levy G, Libbey C, Mount D, Pillinger MH, Rosenthal A, Singh JA, Sims JE, Smith BJ, Wenger NS, Bae SS, Danve A, Khanna PP, Kim SC, Lenert A, Poon S, Qasim A, Sehra ST, Sharma TSK, Toprover M, Turgunbaev M, Zeng L, Zhang MA, Turner AS, Neogi T. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020 Jun;72(6):744-760. doi: 10.1002/acr.24180. Epub 2020 May 11. Erratum in: Arthritis Care Res (Hoboken). 2020 Aug;72(8):1187. doi: 10.1002/acr.24401. Erratum in: Arthritis Care Res (Hoboken). 2021 Mar;73(3):458. doi: 10.1002/acr.24566. PMID: 32391934; PMCID: PMC10563586.
12. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines For Medical Care of Patients with Obesity Garvey, W. Timothy et al. Endocrine Practice , Volume 22, 1 - 203

Secțiunea 33. Biochimia Nutrițională

Capitolul 33.1. Metabolismul nutrienților în diabet

Laura Diaconu

33.1.1. Particularități ale metabolismului macronutrienților în DZ tip 1

În diabetul zaharat (DZ) tip 1, distrugerea celulelor β pancreatice, cel mai adesea printr-un mecanism patogenic care implica autoimunitatea, conduce la un deficit absolut al secreției de insulină.[1,2] Deficitul de insulină determină consecutiv perturbări ale metabolismului glucidic, lipidic, proteic, energetic, hidroelectolitic și acidobazic.[2,3]

În plus, și funcția celulelor α pancreatice este perturbată, fiind alterat răspunsul celulelor α la hipoglicemie, disfuncție care poate favoriza hipoglicemia severă indusă de insulinoterapie la pacienții cu DZ tip 1.[4,5] Răspunsurile celulelor α la concentrațiile serice ale aminoacizilor nu sunt perturbate în DZ tip 1.[3]

Deși răspunsul celulelor α la hipoglicemie este perturbat, în DZ tip 1 există totuși o secreție excesivă de glucagon. În mod fiziologic, creșterea glicemiei induce scăderea secreției de glucagon. La pacienții cu DZ tip 1, secreția de glucagon nu este inhibată de hiperglicemie, iar nivelurile de glucagon crescute inadecvat exacerbează hiperglicemia și celelalte anomalii metabolice cauzate de deficitul de insulină.[4,5,6] Consecința acestor perturbări este tendința rapidă de dezvoltare a cetoacidozei diabetice la pacienții cu DZ tip 1 în absența tratamentului adecvat cu insulină exogenă. Dacă se administrează somatostatină pentru a inhiba secreția de glucagon, există o suprimare concomitentă a cetogenezei și a producției hepatice de glucoză.[4,7]

În DZ tip 1, insulinopenia reduce expresia transportorilor GLUT4, cu afinitate mare pentru glucoză, localizați în mușchi, mușchi cardiac și țesut adipos, în consecință scăzând transportul intracelular al glucozei.

Suplimentar, la pacienții cu DZ tip 1 slab controlat există și o scădere a sensibilității țesuturilor periferice țintă la acțiunea insulinei, mediată prin multiple mecanisme.[1,8,9]

Din cauza deficitului de insulină este activată lipaza hormonosensibilă și lipoliza trigliceridelor de la nivelul țesutului adipos, cu eliberarea crescută de acizi grași liberi și glicerol în plasmă.[1,8]

Concentrațiile crescute de acizi grași liberi influențează negativ captarea și utilizarea glucozei pentru producerea de energie în țesuturile insulino-dependente.[1,6] De asemenea, sinteza glucokinazei hepatice, care este stimulată de insulină, este deficitară în DZ tip 1.[2,10]

33.1.1.1. Particularități ale metabolismului glucidic în DZ tip 1

Principalele efecte anabolice exercitate de insulină pe metabolismul glucidelor sunt deficitare: este scăzută captarea și utilizarea periferică a glucozei, se reduce glicogeneza și, concomitent, crește gluconeogeneza și glicogenoliza.

Hiperglicemia rezultă în urma creșterii producției hepatice de glucoză și a reducerii captării și utilizării glucozei la nivelul țesuturilor periferice, în special în țesutul muscular și în cel adipos.[2,4] La pacienții cu DZ tip 1 cu control precar este crescută producția endogenă de glucoză la nivel hepatic, inițial prin glicogenoliză, iar ulterior și prin gluconeogeneză.[5]

Ca urmare a exercitării acțiunii insulinei, transportorii de glucoză GLUT4 sunt translocați din citosol la nivelul membranelor celulelor, favorizând transportul moleculelor de glucoză din spațiul extracelular în spațiul intracelular. Deficitul absolut de insulină determină reducerea captării și a utilizării glucozei în țesuturile periferice, în special în mușchii scheletici și în țesutul adipos.[3] Deficitul

de insulină reduce și activitatea glucokinazei hepatice, consecutiv rata de fosforilare a glucozei este scăzută în hepatocite.[4]

Atunci când capacitatea renală de reabsorbție a glucozei este depășită, apare glicozuria. Glucoza este o moleculă osmotic activă, iar o creștere a eliminării renale a glucozei este însoțită de diureză osmotică, deshidratare și pierdere de electroliți. Bilanțul caloric negativ, rezultat din glicozurie și din accentuarea catabolismului tisular, va conduce la topirea depozitelor adipoase, reducerea masei musculare, scădere ponderală în ciuda prezenței polifagiei.[1,3]

33.1.1.2. Particularități ale metabolismului lipidic în DZ tip 1

Insulina facilitează stocarea energiei provenite din alimente sub formă de glicogen în hepatocite și în mușchii scheletici, stimulează sinteza și stocarea trigliceridelor în țesutul adipos. De asemenea, insulina inhibă lipaza hormonosensibilă și lipoliza în țesutul adipos.[1,2]

În DZ tip 1 cu control precar, se intensifică lipoliza trigliceridelor din țesutul adipos, cu eliberare crescută de acizi grași liberi și de glicerol în circulația sanguină. Acizii grași liberi sunt captați de către țesuturi și utilizați pentru producția de energie.[10]

Fluxul de acizii grași liberi care ajunge la ficat este crescut. În mod fiziologic, în prezența insulinei nivelul crescut de malonil-CoA inhibă carnitinpalmitoiltransferaza 1, enzima necesară pentru transportul moleculelor de acil-CoA în mitocondrii. În condițiile deficitului de insulină, scade nivelul de malonil-CoA și crește transportul acil-CoA în mitocondrii.[2,10] În mitocondrii se produce β-oxidarea acizilor grași, cu generarea de acetil-CoA care poate fi metabolizată în continuare în ciclul Krebs.[3,10] În hepatocite, excesul de acetil-CoA generează corpi cetonici, acidul aceto-acetic și β-hidroxibutiric. Cetonele eliberate în circulația sanguină pot fi captate și utilizate ca substrat energetic în creier, mușchi scheletici, cord, iar acumularea lor în sânge va determina creșterea cetonemiei. Aceto-acetatul se poate descompune spontan în acetona, care este volatilă și produce halena acetonemică, iar ceilalți corpi cetonici vor fi excretați prin urină, cu apariția cetonuriei.[1,3] Producția excesivă de corpi cetonici, care depășește posibilitățile compensatorii ale organismului, va conduce la dezvoltarea cetoacidozei diabetice. Aceasta este o complicație acută metabolică gravă, frecventă la pacienții cu DZ tip 1, ai cărei factori declanșatori sau favorizanți pot fi: întreruperea sau subdozajul insulinoterapiei, intercurențele, stresul chirurgical, unele medicamente etc. Disponibilitatea crescută a acizilor grași liberi și a corpilor cetonici reduce și mai mult metabolizarea glucozei, agravând hiperglicemia. Cetoacidoza diabetică impune internarea de urgență și tratamentul prompt al pacientului.

Lipoliza crește efluxul acizilor grași liberi și al glicerolului din țesutul adipos și, consecutiv, favorizează gluconeogeneza hepatică.

În mod normal, trigliceridele plasmatice sunt degradate de către lipoproteinlipază, enzimă a cărei expresie este indusă de insulină și care se găsește pe suprafața celulelor endoteliale de la nivelul vaselor de sânge ale țesutului adipos, mușchilor scheletici și cordului.[1,11] Activarea lipoproteinlipazei permite ca acizii grași să fie preluați din trigliceridele circulante pentru a fi apoi depozitați în adipocite. În condițiile deficitului de insulină, se pot asocia hipertrigliceridemii.[12,13]

33.1.1.3. Particularități ale metabolismului proteinelor în DZ tip 1

Insulina produce efecte anabolizante și în cazul metabolismului proteic, stimulează sinteza proteică din aminoacizi și reduce rata de degradare a proteinelor. În DZ tip 1, deficitul absolut de insulină conduce la reducerea sintezei proteice și la creșterea catabolismului proteic.[1,14] Consecutiv intensificării proteolizei, eliberarea de aminoacizi cu catenă ramificată în circulație este crescută. La nivelul ficatului și al rinichiului este crescută extracția alaninei și a glutaminei din plasmă, acești aminoacizi fiind utilizați ca precursori pentru gluconeogeneza hepatică și cea renală. Creșterea producției endogene de glucoză din aminoacizi va agrava hiperglicemia. Predominanța proceselor

catabolice și proteolitice contribuie la reducerea masei musculare și la scăderea ponderală caracteristice pacienților cu DZ tip 1 cu control precar.[1,14]

33.1.2. Particularități ale metabolismului macronutrienților în DZ tip 2

Tabloul fiziopatologic complex al DZ tip 2 se caracterizează prin prezența unei pleiade de perturbări. Triada clasică a modificărilor patogenice caracteristice DZ tip 2 este reprezentată de: insuficiența celulelor β pancreatice cu alterarea secreției de insulină, insulinorezistența și creșterea gluconeogenezei hepatice. Adițional, la pacienții cu DZ tip 2 a fost descris rolul important al disfuncției adipocitelor, reducerea efectului incretinic, hipersecreția de glucagon, creșterea reabsorbției renale a glucozei la nivelul tubului contort proximal. Mai recent, a fost evidențiată implicarea în DZ tip 2 a disfuncției neurotransmițătorilor, a disregulării apetitului la nivel central, a deficitelor vitaminei D, dopaminei și testosteronului, a activării sistemului renină-angiotensină și a microbiomului intestinal.[16] Toate aceste perturbări au consecințe metabolice semnificative și contribuie la patogeneza DZ tip 2 și a complicațiilor acestuia.[15,16,17]

33.1.2.1. Particularități ale metabolismului glucidelor în DZ tip 2

Glucidele alimentare sunt absorbite în sânge numai după ce, sub acțiunea enzimelor digestive, au fost scindate în monozaharide. Glucoza absorbită în sânge stimulează secreția de insulină de la nivelul celulelor β din insulele Langerhans. Insulina, principalul hormon anabolizant al organismului, facilitează captarea și transportul glucozei din spațiul extracelular în cel intracelular, în principal prin stimularea expresiei transportorilor GLUT4 în țesutul muscular și în cel adipos. Insulina inhibă glicogenoliza și gluconeogeneza hepatică și facilitează utilizarea intracelulară a glucozei prin activarea unor enzime din căile glicolitice, precum fosfofructokinaza-1. De asemenea, insulina stimulează sinteza glicogenului în ficat și în mușchi, prin activarea glicogen sintetazei.[15,16]

La persoanele sănătoase, homeostazia glicemică este menținută printr-o reglare fină și dinamică a interacțiunii dintre sensibilitatea țesuturilor la insulină și secreția de insulină. Menținerea nivelurilor optime ale glucozei plasmatice și tisulare este necesară pentru asigurarea funcțiilor vitale ale creierului. Pe de altă parte, hiperglicemia induce stres oxidativ și glicarea proteinelor, fiind toxică pentru endoteliul vascular și pentru alte țesuturi.

În condiții bazale (de post), glucoza este utilizată majoritar în țesuturile insulino-independente: într-o proporție de 45-60 % în creier, 10-15% în rinichi, 3-6% în zonele splanhnice și 5-10% în eritrocite. În același timp, mușchii scheletici utilizează 15-20%, iar țesutul adipos aproximativ 2-4% din disponibilul de glucoză.[17] În condiții fiziologice, secreția de insulină este la nivel bazal, glicemia bazală este menținută în limite normale, iar procesele de stocare a glucozei sunt oprite. Producția endogenă de glucoză este asigurată de țesutul hepatic, în proporție de 80%, și de către rinichi, în proporție de 20%. Rata producției endogene de glucoză, de 2 mg/kg/min, este aproximativ egală cu consumul de glucoză în țesuturi.

În perioada postprandială, țesuturile captează glucoza provenită din alimentație și, ulterior, fie o utilizează pentru producerea de energie, fie o stochează. Magnitudinea hiperglicemiei postprandiale depinde de mai mulți factori: secvența și compoziția meselor, rapiditatea golirii gastrice, absorbția glucozei la nivelul peretelui intestinal, secreția și acțiunea incretinelor, a insulinei și glucagonului, rata captării glucozei la nivel hepatic și la nivelul țesuturilor periferice, în special în mușchii scheletici. Glicemia și secreția de insulină depind de rata de eliminare a glucozei și de gradul de inhibare a producției hepatice de glucoză.[16,18] Creșterea concentrațiilor plasmatice ale insulinei în perioada postprandială facilitează captarea și utilizarea glucozei, în principal, în țesutul muscular, inhibă lipoliza și gluconeogeneza, stimulează lipoproteinlipaza de la nivelul endoteliului vascular și promovează

îndepărtarea chilomicronilor și a lipoproteinelor cu densitate foarte scăzută (VLDL) din circulație, favorizează lipogeneza în țesutul adipos.[15,16]

Perturbarea secreției insulinei de la nivelul celulelor β și/sau a acțiunii insulinei la nivelul mușchilor, ficatului și țesutului adipos preced hiperglicemia și DZ tip 2.[15,16]

Insulinorezistența este definită ca diminuarea capacității insulinei de a-și exercita efectul său biologic, la o gamă largă concentrații. Se consideră că persoanele cu risc pentru DZ tip 2 prezintă o predispoziție genetică și/sau epigenetică pentru insulinorezistență.

Aportul cronic de substrat energetic în exces este principalul eveniment patogen care declanșează dezvoltarea DZ tip 2 la persoanele cu predispoziție genetică și/sau epigenetică. Insulinorezistența se asociază cu obezitatea, inactivitatea fizică, cu expunerea la stres, înaintarea în vârstă.

În evoluția naturală a DZ tip 2, alterarea precoce este reprezentată de insulinorezistența la nivelul țesutului hepatic și muscular, dar DZ tip 2 nu se va dezvolta în absența insuficienței progresive a celulelor β.[15]

În condițiile *insulinorezistenței hepatice*, gluconeogeneza continuă în perioada de post, chiar și atunci când nivelul de insulină à jeun este ridicat, și determină hiperglicemie bazală.

În perioada postprandială, este afectată supresia producției hepatice de glucoză ca răspuns la acțiunea insulinei. În plus, captarea și utilizarea glucozei în țesuturile periferice cu insulinorezistență este redusă și, consecutiv, apare hiperglicemia postprandială.[16,18] Inițial, glicemia este menținută în limite normale prin hipersecreția de insulină de la nivelul celulelor β care compensează insulinorezistența. În cursul evoluției naturale a DZ tip 2, secreția de insulină din celulele β devine insuficientă pentru a compensa insulinorezistența, consecutiv încep să crească valorile glicemice, mai întâi postprandial, iar ulterior și à jeun (bazal), cu debutul prediabetului și ulterior al DZ tip 2.[16,17]

La *declinul funcției celulelor β* contribuie: factorii genetici, înaintarea în vârstă, insulinorezistența, glucotoxicitatea, lipotoxicitatea, efectul incretinic scăzut, depunerile de amiloid, hexozaminele, citokinele proinflamatorii precum factorul de necroză tumorală α (TNF-α).[16,17] Hipersecreția polipeptidei amiloide insulare, co-secretată cu insulina, conduce la depunerea ulterioară de amiloid în pancreas și se speculează că este implicată în progresia bolii. În plus, s-a emis ipoteza că, la pacienții cu DZ tip 2, celulele β pot suferi un proces de dediferențiere și să se transforme în alte tipuri de celule, cum ar fi celulele α secretoare de glucagon.[17,18]

Masa celulelor α nu este redusă la pacienții cu DZ tip 2. Concentrațiile plasmatice ale glucagonului sunt crescute à jeun, iar postprandial nu sunt supresate, ci paradoxal crescute în DZ tip 2. Aceste niveluri plasmatice de glucagon crescute stimulează producția hepatică de glucoză, induc creșterea nivelurilor glicemice bazale și a celor postprandiale, rezultând o agravare a DZ.[16,19,20]

Creierul utilizează aproximativ 50% din glucoza produsă endogen, în principal prin producția hepatică de glucoză și, mai puțin, prin cea de la nivel renal.[19] În mod fiziologic, producția endogenă de glucoză este de 2 mg/kg/min, dar la pacienții cu DZ tip 2 este crescută la 2,5 mg/kg/min. În DZ tip 2, există o rezistență semnificativă la efectul inhibitor al insulinei asupra gluconeogenezei hepatice. Hiperproducția hepatică de glucoză persistă și în condițiile unei insulinemii de 2,5-3 ori mai mari decât nivelurile fiziologice.[16,19]

În condiții fiziologice, aproximativ 25% din glucoza provenită dintr-o masă este extrasă de ficat, acțiunea insulinei favorizând glicogenogeneza hepatică.[19]

Gluconeogeneza antrenează sporirea depozitelor de glicogen. Mai mult, în timpul gluconeogenezei active, glicogenoliza este inhibată și se generează depozite excesive de glicogen hepatic în DZ necontrolat.

Exagerarea gluconeogenezei în DZ tip 2 este favorizată de concentrațiile sanguine crescute ale precursorilor sintezei glucozei de novo: lactatul și alanina, provenite din mușchi, și glicerolul eliberat

din țesutul adipos. Creșterea nivelurilor acizilor grași liberi circulanți și hiperglucagonemia concomitentă facilitează gluconeogeneza.[19,20,21]

În condiții de insulinorezistență, în ficat este stimulată sinteza apolipoproteinei B și a VLDL cu dimensiuni mari, bogate în trigliceride. Consecutiv, nivelurile plasmatice ale HDL scad, din cauza unui transfer mai intens prin intermediul proteinelor de transport ale esterilor de colesterol, și este crescut numărul particulelor de LDL mici și dense, proaterogene.

Insulinorezistența musculară se manifestă prin scăderea captării glucozei după ingestia de carbohidrați, rezultând hiperglicemie. În mod fiziologic, în perioada postprandială, sub acțiunea insulinei, mușchii scheletici captează mai mult de 75% din glucoza provenită din alimentație. La pacienții cu DZ tip 2, insulinorezistența musculară este principala cauză a perturbării eliminării glucozei din organism după ingestia de carbohidrați, fiind responsabilă de 85-90% din această perturbare. Insulinorezistența la nivelul țesutului adipos, a cărui masă este de dimensiuni mai mici, este responsabilă pentru restul de 10-15% din alterarea clearance-ului glucozei postprandial. Este posibil ca în cazul țesuturilor cerebrale și splanhnice să nu existe perturbări.[16]

Insulinorezistența țesutului adipos joacă un rol semnificativ în fiziopatologia DZ tip 2.

La persoanele sănătoase, insulina exercită un efect antilipolitic asupra celulelor adipoase, în timp ce la pacienții cu DZ tip 2, insulinorezistența împiedică insulina să-și exercite efectul inhibitor asupra lipolizei.

Rezultatul este o lipoliză susținută cu o creștere a nivelului plasmatic al acizilor grași liberi. Creșterea nivelului plasmatic al acizilor grași liberi stimulează gluconeogeneza, induce insulinorezistență hepatică și musculară, determină disfuncția celulelor β (lipotoxicitate).[21,22] De asemenea, acizii grași liberi sporesc activitatea glucozo-6-fosfatazei, enzima care controlează în cele din urmă eliberarea de glucoză din hepatocit.

Adipocitele disfuncționale produc în exces adipocitokine proinflamatorii: TNF-α, interleukina 6 (IL-6), leptina, visfatina etc., care induc insulinorezistență și contribuie la aterogeneză[21,22,23] și secretă cantități mai reduse de adipocitokine care cresc sensibilitatea la insulină, precum adiponectina.[16,22,23]

Celulele adipoase hipertrofiate sunt rezistente la insulină și capacitatea lor de a stoca suplimentar grăsime este limitată. Când capacitatea de stocare a adipocitelor este depășită, lipidele încep să fie depozitate ectopic în mușchi, ficat, celule β și celule musculare netede vasculare arteriale, ducând la insulinorezistență musculară și hepatică,[24,25] la scăderea secreției de insulină și accelerarea aterosclerozei.[26,27]

Țesutul adipos brun este implicat în homeostazia energetică la om și ar putea avea un rol în prevenția DZ tip 2. Țesutul adipos brun este diminuat la persoanele vârstnice, la cele cu obezitate și în stări hiperglicemice.[28] Au fost descrise diferențe privind insulinorezistența la nivelul situsurilor de depunere adipoasă. Obezitatea viscerală se caracterizează prin hipertrofia țesutului adipos din ariile paraintestinale și omentale și se asociază cu insulinorezistență și cu un risc cardiovascular crescut. Hipertrofierea țesutului adipos visceral intraabdominal este mai nocivă decât creșterea masei țesutului adipos subcutanat.[24,26]

Adipocitele viscerale hipertrofiate au activitate secretorie asemănătoare unui organ endocrin, ele produc în exces factori care reduc captarea glucozei mediată de insulină: acizi grași liberi, citokine proinflamatorii (TNF-α, IL6 etc.) și secretă cantități suboptime de adiponectină. Adiponectina este principala adipokină care stimulează captarea glucozei mediată de insulină, are efecte antiinflamatorii și antiaterogenice. Această disfuncție secretorie adipocitară este responsabilă de inițierea unui status proinflamator care favorizează dezvoltarea insulinorezistenței și aterosclerozei.[24,29]

Sensibilitatea crescută a țesutului adipos visceral la efectul lipolitic al catecolaminelor și al glucocorticoizilor duce la eliberarea crescută de acizi grași liberi, în timp ce rezistența concomitentă a

acestuia la insulină, promovează hiperinsulinemia consecutivă. La nivelul țesutului muscular scheletic, acizi grași liberi sunt oxidați preferențial și determină insulinorezistență.

Creșterea concentrației acizilor grași liberi, consecința lipolizei accentuate existente în condițiile insulinorezistenței, conduce la acumularea de diacilglicerol și acil-CoA în celulele musculare striate și celulele hepatice, metaboliți care activează protein kinaza C θ, ce induce fosforilarea resturilor de serină/treonină de la nivelul IRS, inhibând transducția semnalului insulinic pe calea fosfatidil inozitol 3 kinazei.

Există și persoane cu obezitate care nu dezvoltă DZ tip 2, întrucât excesul caloric este depozitat predominant în țesutul adipos subcutanat, nu în mușchi, ficat, inimă și celulele β din pancreas, astfel fiind evitată deteriorarea acestor organe.

33.1.2.2. Particularități ale metabolismului lipidelor în DZ tip 2

În mod fiziologic, la nivelul țesutului adipos, insulina crește activitatea lipoproteinlipazei și are rol de inhibare a lipolizei. Insulina previne lipoliza excesivă prin inhibarea lipazei hormonosensibile, promovează încorporarea acizilor grași liberi în trigliceride și depozitarea lor în țesutul adipos, facilitează oxidarea acizilor grași liberi.

În DZ tip 2, din cauza insulinorezistenței, este redus efectul inhibitor asupra lipazei hormonosensibile de la nivelul țesutului adipos și se produce o intensificare a lipolizei cu eliberarea crescută de acizi grași liberi în circulația sanguină.[24,25]

Creșterea nivelului plasmatic al acizilor grași liberi circulanți favorizează captarea crescută a acestora de către hepatocite, celulele musculare striate, celulele β, celulele musculare netede vasculare etc. În ficat, acizii grași liberi sunt supuși unui proces de β-oxidare în mitocondrii, cu producerea de acetil-CoA. Excesul de acetil-CoA care depășește capacitatea de a fi metabolizat în ciclul Krebs, generează corpii cetonici (acidul aceto-acetic, acidul β-hidroxibutiric și acetona). La pacienții cu DZ tip 2, în situații de stres major și deficit semnificativ de insulină, fluxul excesiv de acizi grași liberi care ajunge la ficat va crește producția de corpi cetonici, putând conduce la cetoacidoză diabetică, însă mult mai rar decât în DZ tip 1.[16]

În plus, creșterea fluxului de acizi grași liberi la nivel hepatic va stimula sinteza trigliceridelor hepatice, astfel încât apare o hiperproducție hepatică de particule de VLDL mari, bogate în trigliceride.[25,26] Consecutiv, apar modificări ale lipoproteinelor plasmatice caracteristice DZ tip 2 și sindromului metabolic, cu apariția dislipidemiei aterogene: hipertrigliceridemie à jeun, creșterea postprandială a concentrației plasmatice a lipoproteinelor bogate în trigliceride, scăderea nivelurilor HDL din cauza transferului crescut prin intermediul proteinei de transfer a esterilor de colesterol, creșterea numărului particulelor de LDL mici și dense (susceptibile la oxidare și intens aterogenice), creșterea concentrației plasmatice a apolipoproteinei B, reducerea HDL_2, de dimensiuni mai mari (cu rol antiaterogen), creșterea proporției de particule HDL_3, mici și dense (cu capacitate redusă de preluare a colesterolului).[22,25]

Lipotoxicitatea este cauzată de excesul de acizi grași liberi din circulație care va genera depuneri ectopice de grăsime (steatoză) în ficat și mușchi, cu alterarea suplimentară a transmiterii semnalului insulinic.[24,25] Nivelurile crescute de acizi grași liberi interferă cu cascada de semnalizare a insulinei prin activarea serin-kinazelor (de exemplu, JNK), care fosforilează proteinele substrat ale receptorului de insulină (IRS) pe reziduurile de serină, cu efect inhibitor.

33.1.2.3. Particularități ale metabolismului proteinelor în DZ tip 2

În DZ tip 2, din cauza rezistenței la insulină sunt reduse efectele anabolice ale insulinei privind sinteza proteinelor, chiar și în condițiile hiperinsulinemiei reactive. Proteoliza musculară conduce la persistența eliberării de aminoacizi în circulație.[15,16] Acești aminoacizi, în special alanina și glutamina, servesc ca substraturi pentru gluconeogeneza hepatică, agravând și mai mult hiperglicemia.[19] Reducerea

ratei sintezei proteice și creșterea degradării proteinelor, pot determina o reducere a masei musculare, însă mai puțin pronunțată decât în DZ tip 1 cu control precar. La scăderea masei și forței musculare pot contribui și anomaliile metabolice asociate insulinorezistenței și deficitului relativ al insulinosecreției: hiperglicemia, stresul oxidativ crescut și nivelurile crescute ale citokinelor proinflamatorii (TNF-α, IL6).[29,30]

Bibliografie:

1. Gomez-Diaz, R. Pathophysiology of Type 1 Diabetes. In: Rodriguez-Saldana, J. (eds) The Diabetes Textbook. Springer, Cham; 2023. p115-126. doi: 10.1007/978-3-031-25519-9_9
2. Arneth B, Arneth R, Shams M. Metabolomics of Type 1 and Type 2 Diabetes. Int J Mol Sci. 2019 May 18; 20(10):2467. doi: 10.3390/ijms20102467
3. Banday MZ, Sameer AS, Nissar S. Pathophysiology of diabetes: An overview. Avicenna J Med. 2020;10(4):174-188. doi: 10.4103/ajm.ajm_53_20
4. Bisgaard Bengtsen M, Møller N. Mini-review: Glucagon responses in type 1 diabetes - a matter of complexity. Physiol Rep. 2021 Aug; 9(16):e15009. doi: 10.14814/phy2.15009
5. Van Name, M., Sherr, J. When insulin isn't enough: targeting glucagon in type 1 diabetes. Nat Med 2022; 28: 2007–2008. doi: 10.1038/s41591-022-02019-3
6. Saberzadeh-Ardestani B, Karamzadeh R, Basiri M, Hajizadeh-Saffar E, Farhadi A, Shapiro AMJ, Tahamtani Y, Baharvand H. Type 1 Diabetes Mellitus: Cellular and Molecular Pathophysiology at A Glance. Cell J. 2018 Oct; 20 (3): 294-301. doi:10.22074/cellj.2018.5513
7. Nigi L, Brusco N, Grieco GE, Licata G, Krogvold L, Marselli L, Gysemans C, Overbergh L, Marchetti P, Mathieu C, Dahl Jørgensen K, Sebastiani G, Dotta F. Pancreatic Alpha-Cells Contribute Together With Beta-Cells to CXCL10 Expression in Type 1 Diabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:630. doi: 10.3389/fendo.2020.00630
8. Díaz Ludovico I, Sarkar S, Elliott E, Virtanen SM, Erlund I, Ramanadham S, Mirmira RG, Metz TO, Nakayasu ES. Fatty acid-mediated signaling as a target for developing type 1 diabetes therapies. Expert Opin Ther Targets. 2023 Jul-Dec; 27(9):793-806. doi: 10.1080/14728222.2023.2259099
9. Powers AC. Type 1 diabetes mellitus: much progress, many opportunities. J Clin Invest. 2021 Apr 15;131(8):e142242. doi: 10.1172/JCI142242
10. Knebel B, Strassburger K, Szendroedi J, Kotzka J, Scheer M, Nowotny B, Müssig K, Lehr S, Pacini G, Finner H, Klüppelholz B, Giani G, Al-Hasani H, Roden M; German Diabetes Study Group. Specific Metabolic Profiles and Their Relationship to Insulin Resistance in Recent-Onset Type 1 and Type 2 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2016 May;101(5):2130-40. doi: 10.1210/jc.2015-4133
11. Cai, Y., Qi, X., Zheng, Y. *et al.* Lipid profile alterations and biomarker identification in type 1 diabetes mellitus patients under glycemic control. BMC Endocr Disord. 2024; 24: 149. doi: 10.1186/s12902-024-01679-1
12. Vergès B. Dyslipidemia in type 1 diabetes: a masked danger. Trends Endocrinol Metab. 2020; 31(6):422–34. doi: 10.1016/j.tem.2020.01.015
13. Suvitaival T. Lipidomic abnormalities during the pathogenesis of type 1 diabetes: a quantitative review. Curr Diabetes Rep. 2020;20: 1534-4827. doi: 10.1007/s11892-020-01326-8
14. Hebert SL, Nair KS. Protein and energy metabolism in type 1 diabetes. Clin Nutr. 2010 Feb;29(1):13-7. doi: 10.1016/j.clnu.2009.09.001
15. Ralph A. DeFronzo, Devjit Tripathy. Skeletal Muscle Insulin Resistance Is the Primary Defect in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2009 November 1; 32 (suppl_2): S157–S163. doi: 10.2337/dc09-S302

16. Kesavadev, J. et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes. In: Rodriguez-Saldana, J. (eds) The Diabetes Textbook. Springer, Cham; 2023. p127-142. doi: 10.1007/978-3-031-25519-9_9
17. Gerich J.E. Control of glycemia. Belliere's Clin. Endocrinol. Metab. 1993;7:551–586. doi: 10.1016/S0950-351X(05)80207-1
18. Wendt A, Eliasson L. Pancreatic α-cells - The unsung heroes in islet function. Semin Cell Dev Biol. 2020 Jul; 103: 41-50. doi: 10.1016/j.semcdb.2020.01.006
19. Müller, C., Assimacopoulos-Jeannet, F., Mosimann, F. et al. Endogenous glucose production, gluconeogenesis and liver glycogen concentration in obese non-diabetic patients. Diabetologia 1997; 40:463–468. doi: 10.1007/s001250050701
20. Jean Girard. Glucagon, a key factor in the pathophysiology of type 2 diabetes. Biochimie, 2017; 143:33-36. doi: 10.1016/j.biochi.2017.10.004
21. Dimitriadis GD, Maratou E, Kountouri A, Board M, Lambadiari V. Regulation of Postabsorptive and Postprandial Glucose Metabolism by Insulin-Dependent and Insulin-Independent Mechanisms: An Integrative Approach. Nutrients. 2021 Jan 6;13(1):159. doi: 10.3390/nu13010159.
22. Abdul-Ghani MA, Jayyousi A, DeFronzo RA, Asaad N, Al-Suwaidi J. Insulin Resistance the Link between T2DM and CVD: Basic Mechanisms and Clinical Implications. Curr Vasc Pharmacol. 2019;17(2):153-163. doi:10.2174/1570161115666171010115119
23. Dilworth L, Facey A, Omoruyi F. Diabetes Mellitus and Its Metabolic Complications: The Role of Adipose Tissues. Int J Mol Sci. 2021 Jul 16;22(14):7644. doi: 10.3390/ijms22147644
24. Jiaqiang Luo, Yi Wang, Jinxin Mao, Ying Yuan, Peng Luo, Guoze Wang, Shi Zhou, Features, functions, and associated diseases of visceral and ectopic fat: a comprehensive review. Obesity, 2025; 33 (5): 825-838. doi: 10.1002/oby.24239
25. Petr Ježek, Physiological Fatty Acid-Stimulated Insulin Secretion and Redox Signaling Versus Lipotoxicity , Antioxidants & Redox Signaling. 2025;42 (10-12): 566-622. doi: 10.1089/ars.2024.0799
26. Vesković M, Šutulović N, Hrnčić D, Stanojlović O, Macut D, Mladenović D. The Interconnection between Hepatic Insulin Resistance and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease-The Transition from an Adipocentric to Liver-Centric Approach. Curr Issues Mol Biol. 2023 Nov 14;45(11):9084-9102. doi: 10.3390/cimb45110570
27. Müller, C., Assimacopoulos-Jeannet, F., Mosimann, F. et al. Endogenous glucose production, gluconeogenesis and liver glycogen concentration in obese non-diabetic patients. Diabetologia 1997; 40:463–468. doi: 10.1007/s001250050701
28. Cypess, A. M., Lehman, S., Williams, G., Tal, I., Rodman, D., Goldfine, A. B., ... & Kahn, C. R. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *New* England journal of medicine. 2009; 360(15):1509-1517. doi: 10.1056/NEJMoa0810780
29. Maojun Guo, Xiaolong Huang, Junhan Zhang, Ying Huang, Ying Tang, Honghua Wen, Yanan Xu, Shaokun Zhang, Xiao Wei, Shuoshuo Sun, Qun Zhu, Palmitic acid induces β-cell ferroptosis by activating ceramide signaling pathway, Experimental Cell Research 2024; 440(2):114-134. doi: 10.1016/j.yexcr.2024.114134
30. Biplab Giri, Sananda Dey, Tanaya Das, Mrinmoy Sarkar, Jhimli Banerjee, Sandeep Kumar Dash. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity, Biomedicine & Pharmacotherapy 2018; 107:306-3

Capitolul 33.2. Rolul vitaminelor și mineralelor

Laura Diaconu

33.2.1. Vitaminele

33.2.1.1. Vitamina D

1. Vitamina D și diabetul zaharat (DZ) tip 1

Deficitul de vitamina D este asociat cu un risc crescut pentru DZ tip 1.[1]

Vitamina D are multiple roluri în organism, contribuie la reglarea metabolismului fosfocalcic, are rol imunomodulator, intervine în reglarea expresiei a peste 200 de gene, inclusiv gene implicate în răspunsul imun și în metabolismul energetic.[2]

Mai multe studii au evidențiat o asociere între nivelurile scăzute ale vitaminei D și bolile autoimune. Rezultatele acestor studii au sugerat o implicare a deficitului de vitamina D în patogeneza afecțiunilor autoimune, inclusiv a DZ tip 1.[2,3,4]

Vitamina D produce efecte imunomodulatoare asupra sistemului imun înnăscut. Receptorul pentru vitamina D este prezent la nivelul monocitelor, macrofagelor și a celulelor dendritice. În prima etapă a răspunsului imun, vitamina D are efect chemotactic și crește capacitarea fagocitară a monocitelor și a macrofagelor, crește producția de molecule antimicrobiene, de interleukină (IL) 4 și interferon γ, contribuind la eliminarea eficientă a agenților patogeni.[2,3] Ulterior, după îndepărtarea acestora, vitamina D favorizează rezoluția inflamației, stimulând preponderent producerea factorilor antiinflamatori și a fenotipului M2 al macrofagelor, astfel fiind restabilit echilibrul între subtipurile M1 și M2.

Celulele dendritice sunt importante pentru inițierea unui răspuns imun adaptativ eficient împotriva agenților patogeni, dar și pentru menținerea toleranței imune față de antigenele proprii. Acțiunea 1,25-dihidroxi vitaminei D asupra celulelor dendritice induce un fenotip care favorizează toleranța imună față de structurile proprii ale organismului, scade producția citokinelor proinflamatorii, precum tumor necrosis factor (TNF) α și IL12, și crește producția IL10, cu acțiune antiinflamatoare. Acest fenotip al celulelor dendritice favorizează proliferarea limfocitelor T regulatorii și induce apoptoza celulelor T autoreactive.[2,3,4]

De asemenea, vitamina D modulează activitatea sistemului imun adaptativ. Limfocitele B și T exprimă receptorul pentru vitamina D și enzimele activatoare ale vitaminei D. Acțiunea vitaminei D determină inhibarea proliferării și apoptoza limfocitelor B, inhibarea plasmocitelor, scăderea secreției de imunoglobuline și favorizează diferențierea limfocitelor B de memorie. Vitamina D determină inhibarea activității limfocitelor T citotoxice, modulează diferențierea limfocitelor CD4+, inhibă funcția limfocitelor T helper (Th) 1 și Th17 și favorizează formarea fenotipului mai puțin inflamator Th2 și a T regulatorii.[2,3]

Pe lângă acțiunea imunomodulatoare și antiinflamatoare, vitamina D produce efecte favorabile asupra celulelor β pancreatice și crește sensibilitatea la insulină a țesuturilor periferice.[4,5]

Vitamina D induce creșterea secreției de insulină și a supraviețuirii celulelor β, prin inhibarea expresiei factorului nuclear kB (NF-kB) și a citokinelor proinflamatorii, reduce apoptoza prin reducerea expresiei ligandului Fas.[2,5]

Vitamina D reglează calbindina, o proteina citosolică care leagă calciul și influențează indirect secreția de insulină prin modularea calciului intracelular în celulele β.[5] În plus, vitamina D influențează calciul intracelular la nivelul celulelor țesutului muscular scheletic și adipos.[4] Vitamina D crește sensibilitatea la insulină a țesuturilor periferice prin stimularea expresiei receptorilor de insulină și prin activarea receptorului δ activat de proliferatorul peroxizomilor (PPAR-δ).[6] În țesutul muscular scheletic

și în cel vascular, vitamina D inhibă producerea reninei și sistemul renină angiotensină aldosteron tisular.

Autoimunitatea a fost asociată cu deficitul de vitamina D, cu expunerea scăzută la radiație ultravioletă și cu aportul alimentar redus de vitamina D, cu unele polimorfisme ale receptorului de vitamina D. În modelele experimentale, suplimentarea cu 1,25-dihidroxi vitamina D a produs rezultate favorabile în afecțiunile autoimune.[3,7] Pentru a putea stabili fără echivoc dacă persoanele la risc ar beneficia în urma suplimentarii cu vitamina D, sunt necesare mai multe studii controlate randomizate.

Predispoziția genetică pentru DZ tip 1 poate fi legată și de sistemul vitaminei D. În urma analizei întregului genom, au fost identificate peste 40 de gene non-HLA potențial implicate în patogeneza DZ tip 1, majoritatea acestora fiind implicate în funcțiile vitaminei D și în reglarea imună. La pacienții cu DZ tip 1 au fost identificate în special modificări sau polimorfisme ale genelor care codifică receptorul de vitamină D, proteina de legare și enzimele implicate în activarea vitaminei D.[2,4]

Deficitul de 25-hidroxi vitamina D a fost asociat cu un risc crescut de apariție a DZ tip 1. La copiii la care în primul an de viață s-a administrat regulat doza recomandată de vitamina D (2000 UI/zi), a fost redus riscul de dezvoltare a DZ tip 1 cu 80%.[8] Cel puțin la unele populații selectate, suplimentarea cu vitamina D poate reduce semnificativ riscul de DZ tip 1, efectul fiind dependent de doză și de momentul suplimentării.

Corectarea deficitului vitaminei D ar putea facilita obținerea unui controlul glicemic optim la pacienții cu DZ tip 1. Raportări recente au confirmat prezența nivelurilor serice scăzute ale vitaminei D la copiii cu DZ tip 1, acestea fiind corelate semnificativ cu niveluri crescute ale HbA1c și cu controlul glicemic precar.[7,9] Suplimentarea cu vitamina D poate ameliora controlul glicemic, ceea ce a sugerat că vitamina D ar putea avea un rol esențial în reglarea sensibilității la insulină și a homeostaziei glicemice.

2. Vitamina D și diabetul zaharat tip 2

În ultimul deceniu, deficitul de vitamina D a fost recunoscut ca un factor de risc pentru DZ tip 2.

Vitamina D produce efecte directe și indirecte asupra celulelor β, reduce apoptoza acestora, crește sensibilitatea la insulină, este imunomodulatoare și antiinflamatoare.[11,12]

Receptorii pentru vitamina D sunt prezenți în toate țesuturile și organele implicate în fiziopatologia DZ tip 2.

Nivelul plasmatic scăzut al 25-hidroxi vitaminei D a fost asociat cu un risc crescut pentru DZ tip 2 în numeroase studii. De asemenea, a fost evidențiată asocierea dintre nivelurile scăzute de vitamina D, rezistența la insulină și disfuncția celulelor β. Obezitatea se asociază cu niveluri scăzute ale vitaminei D și cu risc crescut pentru DZ tip 2.[13,14]

Suplimentarea cu vitamina D la pacienții cu DZ tip 2 și la persoane fără DZ a produs efecte benefice asupra homeostaziei glicemice și asupra componentelor sindromului metabolic: ameliorarea funcției celulelor β și a secreției de insulină, reducerea insulinorezistenței. Rezultatele studiilor observaționale și clinice susțin rolul esențial al vitaminei D în reducerea riscului de a dezvolta DZ tip 2.[15,16]

Din cauza unor variații genetice specifice în sistemul vitaminei D, precum polimorfismele unui singur nucleotid, există persoane cu răspuns inadecvat la suplimentarea cu vitamina D.[17] Detectarea acestor markeri genetici nu se efectuează de rutină, însă ar permite personalizarea strategiei suplimentării cu vitamina D.

Efectele vitaminei D asupra a numeroase țesuturi și organe, precum pancreasul, rinichii, mușchii și ficatul, sunt explicate prin prezența la nivelul acestora a receptorilor pentru vitamina D și a enzimelor necesare activării acesteia.

Acțiunile vitaminei D sunt mediate prin interacțiunea sa cu receptorul nuclear de vitamina D, un factor de transcripție care reglează expresia genelor implicate în homeostazia calciului, în

metabolismul glucidic și lipidic, în reglarea sistemului imun. Vitamina D joacă un rol important în metabolismul glucozei, sensibilitatea la insulină și controlul greutății corporale.[14,15,16]

Asigurarea nivelurilor optime de vitamina D a produs efecte benefice imunomodulatoare, antiinflamatorii, antifibrotice, antiapoptotice, antioxidante. Unele din efectele antiinflamatorii ale vitaminei D descrise în DZ tip 1 pot fi relevante și pentru DZ tip 2. Vitamina D crește sensibilitatea la insulină prin reducerea expresiei citokinelor proinflamatorii TNFα, IL-1 și IL-6[15,18].

Vitamina D are efect direct asupra celulelor β pancreatice, activează canalele de calciu și răspunsul insulinosecretor, producția de pro-insulină și conversia proinsulinei în insulină.[13]

În plus, vitamina D ameliorează sensibilitatea la insulină prin stimularea expresiei receptorilor de insulină și activarea PPAR-γ. În țesuturile periferice, legarea vitaminei D de receptorul său induce exprimarea diferitelor gene implicate în căile de semnalizare ale insulinei: crește expresia receptorului de insulină, promovează activitatea proteinelor substrat ale receptorului de insulină și expresia GLUT, crescând captarea glucozei și sensibilitatea la insulină în țesuturile muscular, adipos și hepatic.[15,16]

Obezitatea este asociată cu deficitul de vitamină D, cauzele implicate fiind expunerea redusă la radiația ultravioletă solară, aportul nutrițional redus și sechestrarea vitaminei D în țesutul adipos. Deficitul de vitamina D se asociază cu creșterea producției adipocitokinelor proinflamatorii, care contribuie la patogeneza insulinorezistenței. Adipocitele viscerale hipertrofiate produc cantități sporite de acizi grași liberi, citokine proinflamatorii și leptină, molecule implicate în producerea rezistenței la insulină, și au o secreție redusă de adiponectină, principala adipocitokină cu rol antiinflamator și insulinosensibilizant.[18]

Vitamina D ameliorează disfuncția secretorie adipocitară cu rol esențial în controlul greutății și în sănătatea metabolică. Nivelurile plasmatice de adiponectină se corelează pozitiv cu nivelurile adecvate ale vitaminei D. Legarea vitaminei D de receptorii săi din nucleul paraventricular din hipotalamus modulează aportul caloric și mecanismele de control ale greutății corporale. Astfel, suplimentarea vitaminei D ar putea reduce nivelurile plasmatice ale leptinei și să amelioreze sensibilitatea la insulină la pacienții cu insulinorezistență. Vitamina D produce efecte antiinflamatorii prin scăderea producției de citokine proinflamatorii, precum IL6 și TNFα, implicate în patogeneza insulinorezistenței.[15,18]

La nivel celular, vitamina D influențează metabolismul glucozei și sensibilitatea la insulină prin interacțiunea sa cu regulatorii metabolici, protein kinaza activată de AMP (AMPK) și ținta rapamicinei la mamifere (mTOR).[15,19]

Studii recente sugerează că prin legarea de receptorul său, vitamina D poate activa AMPK, iar activarea AMPK îmbunătățește sensibilitatea la insulină prin facilitarea captării glucozei în celulele musculare și hepatice, contribuind astfel la un mai bun control al glicemiei. Această activare conduce la o oxidare crescută a acizilor grași și la o reducere a acumulării de lipide intracelulare, diminuând riscul de rezistență la insulină.[15,19]

Perturbarea activității mTOR este implicată în patogeneza anomaliilor metabolice asociate obezității.

S-a demonstrat că vitamina D previne activarea excesivă a complexului mTOR1 în țesutul adipos. Prin modularea semnalizării mTOR1, vitamina D poate ajuta la contracararea acumulării excesive de grăsime și la atenuarea rezistenței la insulină, jucând un rol protector în sănătatea metabolică.

În plus, vitamina D poate modula activitatea complexului mTOR2, promovând homeostazia glucozei. Vitamina D interacționează cu complexul mTOR2 și calea fosfatidilinozitol 3-kinazei (PI3K)/protein kinazei B (PKB)/Akt, care joacă roluri cheie în sensibilitatea la insulină. Complexul mTOR2 reglează direct translocarea GLUT4 la nivelul membranei celulare în țesutul muscular și adipos, facilitând absorbția glucozei. Calea PI3K/PKB/Akt, esențială pentru semnalizarea insulinei, este

activată de vitamina D, îmbunătățind fosforilarea Akt și optimizând răspunsurile la insulină în celulele hepatice și musculare.[16,19]

Interacțiunea dintre AMPK și mTOR este esențială pentru reglarea metabolismului glucozei și conservarea echilibrului energetic. Prin modularea acestor căi, vitamina D poate ameliora sensibilitatea la insulină și atenua disfuncția metabolică.

În plus, vitamina D reglează căile metabolice prin modulare epigenetică care influențează expresia unor microARN-uri (miR) cu rol în reglarea post-transcripțională a inflamației, a sensibilității la insulină și adipogenezei, procese fundamentale în fiziopatologia DZ tip 2.

Vitamina D modulează expresia miR-21 și miR-155, ambele fiind asociate cu inflamația și cu semnalizarea insulinei. Vitamina D reglează negativ miR-21 și, consecutiv, inhibă expresia factorului nuclear κB (NF-κB), cu reducerea inflamației. În plus, miR-155, care promovează fenotipul M1 pro-inflamator al macrofagelor, este reglat negativ de către vitamina D, astfel fiind favorizat profilul M2, antiinflamator, și reducerea inflamației în țesutul adipos.[20,21]

33.2.1.2. Complexul vitaminelor B

1. Vitamina B1

Tiamina are un rol esențial în susținerea ciclului Krebs, a metabolismului carbohidraților și al aminoacizilor. În plus, are efect antioxidant, intervine în dezvoltarea creierului și producerea neurotransmițătorilor. Forma sa activă, pirofosfat de tiamină, este produsă sub acțiunea tiamin difosfokinazei.

Pirofosfatul de tiamină este cofactor pentru enzime importante implicate în ciclul Krebs și în glicoliză: α-cetoglutarat dehidrogenază, piruvat dehidrogenază și transcetolază. Deficitul de tiamină are ca rezultat glicoliza anaerobă, cu sporirea producției de acid lactic sau acumularea glucozei în circulație.[22]

Benfotiamina, un derivat de tiamină liposolubil, facilitează secreția insulinei de către celulele pancreatice.[23,24]

Creșterea nivelurilor metaboliților glucozei, gliceraldehidă 3 fosfat și fructoză 6 fosfat, are un rol semnificativ în patogeneza complicațiilor diabetice macro- și microvasculare prin stimularea sintezei produșilor finali de glicare avansată (AGE), activarea căilor poliol, diacilglicerol-protein kinază C (PKC) și hexozaminei, cu generarea unei cantități crescute de specii reactive de oxigen. Benfotiamina poate contribui la prevenția complicațiilor cronice diabetice prin reducerea formării AGE și blocarea căilor hexozaminei și diacilglicerol-protein kinază C (PKC).[23,25]

Necesarul de tiamină este mai mare la pacienții cu DZ decât la persoanele sănătoase. Atât la pacienții cu DZ tip 1, cât și la cei cu DZ tip 2 au fost observate niveluri plasmatice scăzute ale tiaminei și un clearance renal al acesteia crescut. La pacienții cu DZ au fost raportate niveluri scăzute de tiamină, în special în cazul prezenței macroalbuminuriei.[26]

Au fost raportate o serie de studii privind suplimentarea cu tiamină, cu rezultate favorabile.[24] Administrarea de tiamină pacienților diabetici timp de o lună a redus nivelurile plasmatice ale glucozei și leptinei în comparație cu grupul de control. La pacienții cu DZ și microalbuminurie administrarea vitaminei B1 a redus excreția de albumină urinară.[24,26]

2. Vitamina B3

Asigurarea unui aport optim de niacină contribuie la menținerea unui profil lipidic plasmatic antiaterogen, reducând riscul de boli cardiovasculare și de deces. Niacina reduce eliberarea acizilor grași din țesutul adipos, scade producția hepatică de trigliceride, reduce nivelul plasmatic al LDL, crește nivelul HDL și reduce clearance-ul hepatic al apolipoproteinei AI. Acidul nicotinic are potențialul de a reduce nivelul de glucoză plasmatică, în principal datorită scăderii simultane a nivelului plasmatic de acizi grași liberi.

De menționat că suplimentarea excesivă cu vitamina B3 poate determina efecte negative prin creșterea nivelului homocisteinei și favorizarea inflamației vasculare.[22,23]

3. Vitamina B6

Menținerea unui nivel optim al piridoxinei favorizează metabolismul normal al glucozei. Deficitul de vitamina B6 s-a asociat cu scăderea secreției de insulină și cu un risc crescut pentru DZ. Pacienții cu DZ prezintă niveluri plasmatice ale vitaminei B6 mai scăzute decât subiecții sănătoși. Suplimentarea vitaminei B6 a dovedit efecte benefice privind controlul glicemic, prevenția și managementul complicațiilor cronice diabetic.[27]

4. Vitamina B7

Suplimentarea cu biotină, asociată la insulinoterapie, a produs o ameliorare a controlului glicemic și a profilului lipidic plasmatic la pacienții cu DZ tip 1.[28]

La rozătoare cu DZ, suplimentarea combinată cu biotină și picolinat de crom a produs o creștere a nivelului seric al insulinei, creșterea expresiei PPAR-γ în țesutul adipos, expresia substratului receptorului de insulină fosforilat în țesuturile hepatice, renale și musculare.[23]

5. Vitamina B9

Deficitul de folat a fost asociat cu un risc crescut pentru DZ. Consumul unei cantități suficiente de folat poate crește sensibilitatea la insulină, reducând riscul de a dezvolta insulinorezistență. Persoanele cu niveluri plasmatice optime ale folatului au prezentat risc scăzut de a dezvolta DZ tip 2. Suplimentarea cu folat a produs efecte favorabile asupra controlului glicemic, scăderea HbA1c, a redus insulinorezistența la pacienții cu DZ tip 2.[29]

6. Vitamina B12

Deficitul de vitamina B12 este considerat un factor de risc pentru DZ și pentru complicațiile acestuia. Insuficiența vitaminei B12 poate provoca o varietate de perturbări, precum anemia megaloblastică, rezistența la insulină, hiperhomocisteinemia, boli cardiovasculare, afectarea funcției cognitive și complicații neurologice.

Analiza concentrației plasmatice a vitaminei B12 la femei însărcinate a evidențiat o asociere între deficitul de vitamina B12 și un risc crescut de a dezvolta DZ gestațional.

Pacienții cu DZ tip 2 cărora li s-au administrat suplimente de vitamina B12 au prezentat ameliorarea controlului glicemic și a sensibilității la insulină. Numeroase raportări au dovedit faptul că pacienții cu DZ tratați cu metformin prezintă un risc crescut de a dezvolta deficit de vitamina B12.

La pacienții cu DZ deficitul de vitamină B12 contribuie la apariția hiperhomocisteinemiei, a neuropatiei periferice și a altor complicații.[22,23] Din acest motiv, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale vitaminei B12 și suplimentarea administrării de cobalamină la pacienții cu DZ tip 2 tratat cu metformin.

33.2.1.3. Vitamina C

Acidul ascorbic este un puternic antioxidant. La pacienții cu DZ au fost evidențiate niveluri scăzute ale capacității antioxidante a plasmei, ale vitaminelor C și E, în comparație cu cele prezente la subiecții sănătoși. În DZ, hiperglicemia generează creșterea producției de radicali liberi de oxigen care contribuie la deteriorarea țesuturilor. Datorită capacității sale de a neutraliza speciile reactive de oxigen, vitamina C poate ajuta la reducerea riscului de dezvoltare a complicațiilor cronice diabetice. A fost raportată o corelație inversă între concentrația plasmatică a vitaminei C și nivelurile HbA1c, glicemiei à jeun și postprandiale.[23, 31] Vitamina C ar putea ameliora sensibilitatea la insulină și controlul glicemic. Un aport crescut de vitamina C provenită din dietă a fost asociat cu niveluri mai scăzute de HbA1c.[23,31] Totuși, rezultatele raportate până în prezent sunt considerate neconcludente, întrucât unele studii au evidențiat un impact mic sau nesemnificativ al vitaminei C asupra controlului glicemic.

33.2.1.4. Vitamina K

Complexul de vitamina K este format din filochinonă (K1) și menachinonă (K2). Numeroase studii au evidențiat efectele favorabile ale vitaminei K2 asupra metabolismului glucozei, sensibilității la insulină și controlului glicemic.[32] Aportul crescut de vitamina K2 s-a asociat cu un risc mai scăzut pentru DZ, sindrom metabolic și boli cardiovasculare.

33.2.1.5. Vitamina E

În corpul uman, vitamina E este prezentă sub formă de α-tocoferol.

La pacienții cu DZ a fost raportată o scădere a concentrației plasmatice de tocoferol. Scăderea tocoferolului plasmatic a fost observată în special la pacienții cu o evoluție îndelungată a DZ, corelată cu peroxidarea lipidică, cu complicațiile cardiovasculare și cu obezitatea de tip central.

În mai multe cercetări, suplimentarea cu vitamina E a produs o scădere semnificativă a nivelului HbA1c, a redus rezistența la insulină și glicemia la persoanele cu DZ tip 2. De asemenea, suplimentarea cu vitamina E a ameliorat sensibilitatea la insulină la persoanele nediabetice.

Efectul benefic al vitaminei E asupra riscului de DZ și al complicațiilor acestuia se datorează cel mai probabil rolului său antioxidant.[22,23]

33.2.2. Mineralele

33.2.2.1. Zincul

Deficiența de zinc poate crește riscul pentru DZ și boli coronariene. Zincul produce efecte insulinomimetice, activează calea PI3K/PKB/Akt, este implicat în sinteza și stocarea insulinei. Deficitul de zinc a fost asociat cu scăderea producției de insulină și cu creșterea rezistenței țesuturilor la acțiunea insulinei. Variația frecventă a transportorului de zinc SLC30A8/ZnT8 poate crește susceptibilitatea pentru DZ tip 2.

DZ și obezitatea se asociază cu deficitul de zinc. La scăderea nivelurilor serice de zinc la pacienții cu DZ contribuie hiperzincuria și absorbția intestinală deficitară a zincului. La pacienții cu DZ au fost decelate niveluri reduse de zinc și în limfocite, granulocite și trombocite.

Au fost raportate beneficii ale suplimentării cu zinc în DZ tip 1 și DZ tip 2. Zincul produce efecte benefice asupra sensibilității la insulină, asupra profilului lipidic și controlului glicemic la persoanele cu DZ sau cu sindrom metabolic. De asemenea, a fost raportat un impact pozitiv al suplimentării cu zinc asupra vindecării ulcerelor de la nivelul membrelor inferioare.[33,34,35]

33.2.2.2. Magneziul

Magneziul are un rol important în captarea glucozei la nivel celular și are activitate de cofactor la nivelul căilor de transmitere intracelulară a semnalului insulinic.

O proporție mare din pacienții cu DZ prezintă deficit de magneziu. Aportul suboptim și nivelul seric scăzut de magneziu au fost asociate cu rezistența la insulină, alterarea metabolismului glucozei, reducerea capacității de apărare antioxidative. Suplimentarea cu magneziu a ameliorat răspunsul insulinosecretor și sensibilitatea la insulină. Administrarea orală a magneziului poate ameliora controlul glicemic la pacienții cu DZ și deficit de magneziu.[36,37]

33.2.2.3. Fierul

Fierul este implicat în transportul oxigenului către țesuturi și are rol de cofactor pentru mai multe sisteme enzimatice. Astfel, când se găsește în cantități optime în organism, fierul participă la funcționarea normală a metabolismului. Aportul crescut de fier hemic și stocarea excesivă a fierului în organism au fost asociate cu un risc crescut pentru DZ.[38] Acumularea excesivă de fier în celule generează specii reactive de oxigen care produc peroxidarea lipidelor din membrane și deteriorarea țesuturilor. Ferroptoza, moartea celulară indusă de excesul de fier, este incriminată ca având rol semnificativ în patogeneza DZ și a complicațiilor cronice diabetice.

33.2.2.4. Cuprul

Deficitul de cupru s-a asociat cu o creștere a riscului pentru complicații cronice diabetice. În cantități optime, acest oligoelement contribuie la apărarea antioxidantă prin intermediul enzimei superoxid dismutaza cupru-zinc care participă la neutralizarea radicalilor liberi de oxigen produși în cantități crescute la pacienții cu DZ, astfel reducând daunele oxidative.[39,40]

Supraîncărcarea organismului cu cupru este, de asemenea, dăunătoare, induce stres oxidativ și un tip particular de moarte celulară denumită cuproptoză, incriminată a fi implicată în patogeneza DZ și a complicațiilor cronice diabetice.[39]

33.2.2.5. Calciul

Deschiderea canalelor de calciu voltaj-dependente și influxul ionilor de calciu intracelular joacă un rol important în declanșarea secreției de insulină de la nivelul celulelor β pancreatice. Perturbarea concentrației calciului intracelular poate determina disfuncție insulinosecretorie și insulinorezistență. Modularea farmacologică a activității canalelor de calciu ar putea contribui la creșterea secreției de insulină și la reducerea insulinorezistenței.[39]

33.2.2.6. Cromul

Cromul ameliorează sensibilitatea la insulină prin creșterea legării insulinei la nivel de receptor, creșterea numărului receptorilor și activarea fosforilării receptorilor de insulină. De asemenea, crește sensibilitatea celulelor β și internalizarea insulinei.

Suplimentarea cu crom a produs ameliorarea glicemiei, a nivelului HbA1c și a profilului lipidic în studii efectuate la pacienții cu DZ. În plus, au fost raportate efecte pozitive asupra greutății și compoziției corporale atât la pacienții cu DZ, cât și la persoanele nediabetice.[41]

33.2.2.7. Vanadiul

În studii, diferiți compuși ai vanadiului au demonstrat efecte de reducere a glicemiei, a nivelului HbA1c și de ameliorare a profilului lipidic în DZ. Vanadiul modulează semnalul insulinic la nivel intracelular, amplificându-l. Însă, pentru a putea fi utilizat ca adjuvant în tratamentul DZ sunt necesare cercetări suplimentare referitoare la vanadiu, inclusiv legate de potențialul său toxic.[42]

33.2.2.8. Iodul

Aportul adecvat de iod este important pentru funcționarea normală a glandei tiroide. Afecțiunile glandei tiroide sunt comorbidități mai frecvente la pacienții cu DZ decât în populația generală, iar disfuncțiile tiroidiene pot influența semnificativ metabolismul și controlul glicemic.

33.2.2.9. Seleniul

Rezultatele studiilor referitoare la asocierea dintre seleniu și DZ nu sunt concordante. În unele studii, riscul pentru DZ a fost mai mare la persoanele cu nivel seric crescut al seleniului;[43,44] în timp ce rezultatele altui studiu au sugerat că nivelul ridicat de seleniu (unghial) a fost factor protectiv pentru riscul de DZ.[45] La pacienții cu DZ, în funcție de cercetare, au fost decelate fie niveluri crescute ale seleniului, fie niveluri scăzute ale acestuia și a activității glutation peroxidazei.[46] Având în vedere că doza zilnică recomandată de seleniu poate fi asigurată din dietă, nu se recomandă suplimentarea acestuia de rutină, ci doar la persoanele a căror dietă nu asigură aportul optim.

Bibliografie:

1. Jacobs A., Warnants M., Vollmuth V., Winkler C., Weiss A., Ziegler A.G., Lundgren M., Elding Larsson H., Kordonouri O., von dem Berge T., et al. Vitamin D insufficiency in infants with increased risk of developing type 1 diabetes: A secondary analysis of the POInT Study. BMJ Paediatr. Open. 2024;8:e002212. doi: 10.1136/bmjpo-2023-002212

2. Savastio S, Cadario F, Beux S, Giorgis A, Genoni G, Bagnati M, Bellomo G, Bona G, Maiuri L. Vitamin D and Type I Diabetes. Open Rheumatol J, 2018; 12:289-299. doi: 10.2174/1874312901812010289
3. Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, Lubberts E. Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. Front Immunol. 2017 Jan 20;7:697 doi: 10.3389/fimmu.2016.00697
4. Park C.Y., Shin S., Han S.N. Multifaceted Roles of Vitamin D for Diabetes: From Immunomodulatory Functions to Metabolic Regulations. Nutrients. 2024;16:3185. doi: 10.3390/nu16183185
5. Yu J, Sharma P, Girgis CM, Gunton JE. Vitamin D and Beta Cells in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. Int J Mol Sci. 2022 Nov 20;23(22):14434. doi:10.3390/ijms232214434
6. Dunlop TW, Väisänen S, Frank C, Molnár F, Sinkkonen L, Carlberg C. The human peroxisome proliferator-activated receptor delta gene is a primary target of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor. J Mol Biol. 2005 Jun 3;349(2):248-60. doi: 10.1016/j.jmb.2005.03.060
7. Nasser A, Papandreou D, Papadopoulou SK, Cheikh Ismail L. The Role of Vitamin D Supplementation in Type 1, Type 2, and Gestational Diabetes: A Comprehensive Updated Narrative Review. Clinics and Practice. 2025; 15(8):148. doi: 10.3390/clinpract15080148
8. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. Lancet. 2001 Nov 3;358(9292):1500-3. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06580-1
9. Gregoriou E, Mamais I, Tzanetakou I, Lavranos G, Chrysostomou S. The Effects of Vitamin D Supplementation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Patients: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Rev Diabet Stud. 2017 Summer-Fall;14(2-3):260-268. doi: 10.1900/RDS.2017.14.260
10. Pittas A.G., Kawahara T., Jorde R., Dawson-Hughes B., Vickery E.M., Angellotti E., Nelson J., Trikalinos T.A., Balk E.M. Summary for Patients: Vitamin D and Risk for Type 2 Diabetes in People with Prediabetes. Ann. Intern. Med. 2023;176:I22. doi: 10.7326/L23-0202
11. Zhang Y., Tan H., Tang J., Li J., Chong W., Hai Y., Feng Y., Lunsford L.D., Xu P., Jia D., et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Prevention of Type 2 Diabetes in Patients with Prediabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Diabetes Care. 2020;43:1650–1658. doi: 10.2337/dc19-1708
12. Sim G, Kim Y, Lee SM, Hahn J, Kim J. Role of vitamin D in prevention of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Exp Ther Med. 2024 Oct 8;28(6):451. doi: 10.3892/etm.2024.12741
13. He L.P., Li C.P., Liu C.W., Gu W. The Regulatory Effect of Vitamin D on Pancreatic Beta Cell Secretion in Patients with Type 2 Diabetes. Curr. Med. Chem. 2024;31:1–10. doi: 10.2174/0109298673270429240805050928
14. Kayaniyil S, Vieth R, Retnakaran R, Knight JA, Qi Y, Gerstein HC, et al. Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. Diabetes Care. 2010;33:1379-1381. doi: 10.2337/dc09-2321
15. Fuentes-Barría H, Aguilera-Eguía R, Flores-Fernández C, Angarita-Davila L, Rojas-Gómez D, Alarcón-Rivera M, López-Soto O, Maureira-Sánchez J. Vitamin D and Type 2 Diabetes Mellitus: Molecular Mechanisms and Clinical Implications-A Narrative Review. Int J Mol Sci. 2025 Feb 27;26(5):2153. doi: 10.3390/ijms26052153
16. Argano C, Mirarchi L, Amodeo S, Orlando V, Torres A, Corrao S. The Role of Vitamin D and Its Molecular Bases in Insulin Resistance, Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease: State of the Art. Int J Mol Sci. 2023 Oct 23;24(20):15485. doi: 10.3390/ijms242015485

17. Ammar M., Heni S., Tira M.S., Khalij Y., Hamdouni H., Amor D., Ksibi S., Omezzine A., Bouslama A. Variability in response to vitamin D supplementation according to vitamin D metabolism related gene polymorphisms in healthy adults. Eur. J. Clin. Nutr. 2022;77:189–194. doi: 10.1038/s41430-022-01218-y
18. Nimitphong H., Guo W., Holick M.F., Fried S.K., Lee M.J. Vitamin D Inhibits Adipokine Production and Inflammatory Signaling Through the Vitamin D Receptor in Human Adipocytes. Obesity. 2021;29:562–568. doi: 10.1002/oby.23109
19. Lim H., Lee H., Lim Y. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Hepatic Lipid Dysregulation Associated with Autophagy Regulatory AMPK/Akt-mTOR Signaling in Type 2 Diabetic Mice. Exp. Biol. Med. 2021;246:1139–1147. doi: 10.1177/1535370220987524
20. Sheane B.J., Smyth P., Scott K., Aziz R., Buckley M., Lodge E., Kiely N., Kingston M., McGovern E., Healy M., et al. An Association Between MicroRNA-21 Expression and Vitamin D Deficiency in Coronary Artery Disease. Microrna. 2015;4:57–63. doi: 10.2174/2211536604666150414203919
21. Mohamed Mekawy D., Eissa M., Adly Sadik N., Mohamed Abd-Elrahman R., Fawzy A., Fathy Amer M. Vitamin D and miRNA-155 in Behçet's Disease: Possible Association with the Disease and Disease Activity. Rep. Biochem. Mol. Biol. 2023;12:251–258. doi: 10.61186/rbmb.12.2.251
22. Liu J, Qin L, Zheng J, Tong L, Lu W, Lu C, Sun J, Fan B, Wang F. Research Progress on the Relationship between Vitamins and Diabetes: Systematic Review. International Journal of Molecular Sciences. 2023; 24(22):16371. doi: 10.3390/ijms242216371
23. Godavari, A., Manickamoorthi, N. Role of Micronutrients and Trace Elements in Diabetes Mellitus: A Review. In: Chen, H., Zhang, M. (eds) Structure and Health Effects of Natural Products on Diabetes Mellitus. Springer, Singapore. 2021, p297-307. doi: 10.1007/978-981-15-8791-7_17
24. Shahmiri FA, Soares MJ, Zhao Y, Sherriff J. High-dose thiamine supplementation improves glucose tolerance in hyperglycemic individuals: a randomized, double-blind crossover trial. Eur J Nutr 2013; 52(7):1821–1824. doi: 10.1007/s00394-013-0534-6
25. Beltramo E, Mazzeo A, Porta M. Thiamine and diabetes: back to the future? Acta Diabetol. 2021 Nov;58(11):1433-1439. doi: 10.1007/s00592-021-01752-4
26. Waheed P, Naveed AK, Ahmed T. Thiamine deficiency and its correlation with dyslipidaemia in diabetics with microalbuminuria. J Pak Med Assoc. 2013 Mar;63(3):340-5.
27. Mascolo E, Vernì F. Vitamin B6 and Diabetes: Relationship and Molecular Mechanisms. Int J Mol Sci. 2020 May 23;21(10):3669. doi: 10.3390/ijms21103669
28. Hemmati M, Babaei H, Abdolsalehei M (2013) Survey of the effect of biotin on glycemic control and plasma lipid concentrations in type 1 diabetic patients in Kermanshah in Iran (2008–2009). Oman Med J 28(3):195–198. doi: 10.5001/omj.2013.53
29. Asbaghi O, Ashtary-Larky D, Bagheri R, Moosavian SP, Olyaei HP, Nazarian B, Rezaei Kelishadi M, Wong A, Candow DG, Dutheil F, Suzuki K, Alavi Naeini A. Folic Acid Supplementation Improves Glycemic Control for Diabetes Prevention and Management: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Nutrients. 2021 Jul 9;13(7):2355. doi: 10.3390/nu13072355
30. Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, Garn JV, Oakley GP Jr. Association of biochemical B_{12} deficiency with metformin therapy and vitamin B_{12} supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. Diabetes Care. 2012 Feb;35(2):327-33. doi: 10.2337/dc11-1582
31. Mason SA, Keske MA, Wadley GD. Effects of Vitamin C Supplementation on Glycemic Control and Cardiovascular Risk Factors in People With Type 2 Diabetes: A GRADE-Assessed Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Diabetes Care. 2021 Feb;44(2):618-630. doi: 10.2337/dc20-1893

32. Choi HJ, Yu J, Choi H, An JH, Kim SW, Park KS, Jang HC, Kim SY, Shin CS. Vitamin K2 supplementation improves insulin sensitivity via osteocalcin metabolism: a placebo-controlled trial. Diabetes Care. 2011 Sep;34(9):e147. doi: 10.2337/dc11-0551
33. Dubey P, Thakur V, Chattopadhyay M. Role of Minerals and Trace Elements in Diabetes and Insulin Resistance. Nutrients. 2020 Jun 23;12(6):1864. doi: 10.3390/nu12061864
34. Samer Younes. The role of micronutrients on the treatment of diabetes. Human Nutrition & Metabolism, 2024;35:200-238. doi: 10.1016/j.hnm.2023.200238
35. Ahmad R, Shaju R, Atfi A, Razzaque MS. Zinc and Diabetes: A Connection between Micronutrient and Metabolism. Cells. 2024; 13(16):1359. doi:10.3390/cells13161359
36. Piuri G, Zocchi M, Della Porta M, Ficara V, Manoni M, Zuccotti GV, Pinotti L, Maier JA, Cazzola R. Magnesium in Obesity, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2021; 13(2):320. doi: 10.3390/nu13020320
37. ELDerawi WA, Naser IA, Taleb MH, Abutair AS. The Effects of Oral Magnesium Supplementation on Glycemic Response among Type 2 Diabetes Patients. Nutrients. 2018 Dec 26;11(1):44. doi: 10.3390/nu11010044
38. Harrison AV, Lorenzo FR, McClain DA. Iron and the Pathophysiology of Diabetes. Annu Rev Physiol. 2023 Feb 10;85:339-362. doi: 10.1146/annurev-physiol-022522-102832
39. Liu S, Chen X, Qi X, Bai J, Tong B, Zhang D, Yin X, Yu P. The role of metal ion metabolism in the pathogenesis of diabetes and associated complications. Front Endocrinol (Lausanne). 2025 Apr 3;16:1541809. doi: 10.3389/fendo.2025.1541809
40. Chang W, Li P. Copper and Diabetes: Current Research and Prospect. Mol Nutr Food Res. 2023 Dec;67(23):e2300468. doi: 10.1002/mnfr.202300468
41. Georgaki MN, Tsokkou S, Keramas A, Papamitsou T, Karachrysafi S, Kazakis N. Chromium supplementation and type 2 diabetes mellitus: an extensive systematic review. Environ Geochem Health. 2024 Nov 14;46(12):515
42. Amaral LMPF, Moniz T, Silva AMN, Rangel M. Vanadium Compounds with Antidiabetic Potential. International Journal of Molecular Sciences. 2023; 24(21):15675. doi:10.3390/ijms242115675
43. Bleys J., Navas-Acien A., Guallar E. Serum Selenium and Diabetes in U.S. Adults. Diabetes Care. 2007;30:829–834. doi: 10.2337/dc06-1726
44. Stranges S., Marshall J.R., Natarajan R., Donahue R.P., Trevisan M., Combs G.F., Cappuccio F.P., Ceriello A., Reid E.M. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: A randomized trial. Ann. Intern. Med. 2007;147:217–223. doi: 10.7326/0003-4819-147-4-200708210-00175
45. Park K., Rimm E.B., Siscovick D.S., Spiegelman N., Manson J.E., Morris J.S., Hu F.B., Mozaffarian D. Toenail Selenium and Incidence of Type 2 Diabetes in U.S. Men and Women. Diabetes Care. 2012;35:1544–1551. doi: 10.2337/dc11-2136
46. Priya K., Dhas T.K.M., Sylvia J., Rita M.A. Selenium and glutathione peroxidase in diabetes mellitus. Int. J. Pharma Biosci. 2015;6:496–501

Secțiunea 34. Abordări Dietetice în Managementul Diabetului

Capitolul 34.1. Calculul glucidelor

Anca-Elena Crăciun

Alimentele consumate de către persoanele cu diabet zaharat (DZ) reprezintă un amestec de glucide, lipide, proteine, fibre și apă. Cunoașterea cantității de glucide conținută în alimentele care urmează a fi consumate este importantă pentru ajustarea dozelor de insulină prandială la persoanele cu DZ tratate cu prize multiple de insulină.[1] La persoanele cu DZ tip 1, calculul glucidelor și administrarea dozei corecte de insulină prandială favorizează un control glicemic optim, în condiții de siguranță, atât la copii, cât și la adulți.[2] Deși apariția noilor sisteme de pompe de insulină cu buclă închisă sunt extrem de performante pentru managementul glicemic, este necesară semnalizarea aportului de glucide și introducerea în sistem a cantității de carbohidrați consumate.[3] În tabelul 34.1.1. se regăsesc informații despre conținutul mediu de glucide în 100 g aliment pentru principalele grupe alimentare. Informații utile despre conținutul în glucide al unui aliment se pot găsi pe eticheta produsului sau în baze de date nutriționale (de exemplu, OneDen, Nutrition Facts) sau aplicații pentru telefonul mobil (de exemplu, Eat & Track, Cronometer). Pentru alimentele compuse, calculul per porție va fi făcut pe baza listei de ingrediente și numărul de porții rezultat, ținând cont că prin gătire nu se pierd cantități semnificative de carbohidrați.

Tabelul 34.1.1. Conținutul mediu în glucide la 100 g aliment [4,5]

Grupa de alimente	Aliment	Conținut în glucide (g) /100 g produs
Cereale și produse din cereale	Pâine	50
	Couscous gătit	30
	Paste, orez, griș (fierte)	20-30
	Mămăligă (pripită)	12
	Cereale pentru micul dejun	60-90
Fructe	Prune, struguri, banane coapte	20
	Pere, gutui, cireșe, banane (verzi), mere dulci, mango	15
	Mere acrișoare, căpșuni, portocale, caise, piersici, nectarine, ananas, vișine, zmeură, mure, afine, kiwi	10
	Grapefruit, lămâie, pepene verde, pepene galben	5
	Fructe uscate (smochine, stafide, curmale)	50-70
Legume	Cartof/cartof dulce fiert	20
	Cartof copt/prăjit	30
	Mazăre/fasole boabe fiartă, pastă de roșii	20
	Sfeclă roșie fiartă, bulion	5
	Majoritatea vegetalelor (roșii, ardei, varză, spanac, salată, conopidă, dovlecel)	Sub 5
Lactate	Lapte, iaurt, brânzeturi	5
	Iaurt cu fructe	10-15
	Lapte praf	55

Ouă și carne	Forma naturală	0
	Produsele procesate (mezeluri, pateuri, sushi etc.) – cu adaos de amidon, zahăr, miere, aluat, orez etc.	Variabil, a se consulta eticheta produsului
Nuci și semințe	Nuci, caju, alune, arahide	10-20
Grăsimi animale/vegetale	Ulei, untură, unt	0
Dulciuri	Zahăr	100
	Miere	80
	Bomboane cu zahăr	80-90
	Ciocolata	50-60
	Gem de fructe cu zahăr	70-80
	Gem de fructe cu conținut redus de zahăr adăugat	50-55
	Suc, fresh, smoothie	0-15
Alte alimente ultraprocesate	Chipsuri	30-60
	Covrigei	70-80
	Popcorn sărat	50
	Popcorn dulce	55

Cunoscând conținutul de glucide în 100 g aliment, se poate estima conținutul de glucide consumate în porția aleasă. De exemplu, dacă un pacient dorește să consume o felie mare de pâine care cântărește 80g, conținutul de glucide va fi:

100 g pâine.....50 g glucide
80 g pâine.....X g glucide

X g glucide = 80 x 50 / 100 = 40 g glucide se găsesc în cele 80 g pâine

Pentru mesele compuse se va face suma componentelor. De exemplu, cina unui pacient care cuprinde:

200 g orez fiert = 40 g glucide
150 g pulpă de pui = 0 g glucide
200 g mix salată legume = 10 g glucide
15 g ulei de măsline = 0 g glucide
150 g căpșuni = 15 g glucide

Va conține 40 + 10 + 15 = 65 g glucide

Pentru persoanele cu abilități de calcul mai reduse se poate utiliza metoda *echivalențelor alimentare pentru porția de 15 g glucide din fiecare aliment*. Exemple pentru echivalențe alimentare se regăsesc în tabelul 34.1.2.

Tabelul 34.1.2. Exemple de echivalenți alimentari pentru porția de 15 g glucide [6]

Grupa de alimente	Aliment	Cantitatea care conține 1 porție de 15 g glucide
Cereale și produse din cereale	Pâine	1 felie mică, ~30 g
	Chiflă de hamburger	20 g
	Paste, orez, griș (fierte)	1/3-1/2 cană
	Mămăligă (pripită)	3/4 cană
	Cereale integrale pentru micul dejun (fără zahăr adăugat)	1/2 cană

Fructe	Măr	1 buc, ~130 g
	Kiwi	1 buc, ~120 g
	Banana	1/2 bucată
	Cireșe	10-12 bucăți
	Zmeură, afine	1/2-3/4 cană
	Struguri	1 ciorchine mic, ~80 g
	Prune	2-3 bucăți
	Căpșuni	3/4 cană
Legume	Cartof/cartof dulce fiert	1/3 cană
	Cartof copt	1 buc, mic (~80 g)
	Fasole/linte/mazăre boabe fiartă	1/3-1/2 cană
Lactate	Lapte, iaurt	1 cană
Dulciuri	Zahăr, miere	1 lingură (15 g)
	Gem de fructe cu zahăr	3-4 linguriță
	Gem de fructe cu conținut redus de zahăr adăugat	2 linguri

O metodă simplificată de calcul a glucidelor și ajustarea necesarului de insulină prandială, cu evidențe de a fi utilă în controlul glicemic și reducerea stresului la persoanele peste 40 de ani, constă în realizarea unor tabele individualizate. Pe baza jurnalelor alimentare ale pacientului, profesionistul din domeniul medical va întocmi cu pacientul tabele cu alimentele consumate de pacient și necesarul de unități de insulină pe porție (exemplu în tabelul 34.1.3.).[7]

Tabelul 34.1.3. Exemplu de tabel simplificat de estimare a aportului de glucide, individualizat, pentru calculul dozelor de insulină prandială (adaptat după [7])

Aliment	**Unități de insulină rapidă**
1 felie de pâine din făină integrală	2
½ cană de orez brun fiert, linte, fasole boabe	2
1 și ½ cană de paste fierte	4
1 cartof de mărimea pumnului	3
1 fruct mic (măr, kiwi, mandarină)	2
1 fruct mare/dulce (ciorchine mic de struguri, banană, 1 bol de cubulețe pepene verde)	3
Ulei, unt, avocado	0

De asemenea, la persoanele care utilizează pompă de insulină cu buclă închisă a fost testat un protocol simplificat de calcul al glucidelor, prin ajustare dozelor de insulină prandială, ajutând pacientul să recunoască o masă cu conținut redus de glucide (sub 30 g), conținut mediu de glucide (30-60 g), conținut crescut de glucide (peste 60-90 g) sau conținut foarte crescut de glucide (peste 90 g) și stabilind în funcție de mărimea în glucide a meselor ce doză de insulină ar fi necesară.[8]

În era tehnologiei au început să fie dezvoltate aplicații de estimare a aportului de glucide pe baza fotografierii alimentelor și băuturilor care urmează a fi consumate, dar acestea pot să aibă erori semnificative și ar trebui utilizate cu precauție.[9]

Dincolo de calculul glucidelor, pentru ajustarea dozelor de insulină, există evidențe că mesele compuse, unde pe lângă glucide vor fi prezente și lipide și proteine, ar necesita o ajustare a dozelor de insulină și fragmentarea dozelor pentru controlul hiperglicemiei postprandiale.[10,11]

Bibliografie:

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S59-S85. doi: 10.2337/dc25-S004. PMID: 39651988; PMCID: PMC11635044.

2. Builes-Montaño CE, Ortiz-Cano NA, Ramirez-Rincón A, Rojas-Henao NA. Efficacy and safety of carbohydrate counting versus other forms of dietary advice in patients with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. J Hum Nutr Diet. 2022 Dec;35(6):1030-1042. doi: 10.1111/jhn.13017. Epub 2022 May 11. PMID: 35436364.
3. Phillip M, Nimri R, Bergenstal RM, Barnard-Kelly K, Danne T, Hovorka R, et al. Consensus Recommendations for the Use of Automated Insulin Delivery Technologies in Clinical Practice. Endocr Rev. 2023 Mar 4;44(2):254-280. doi: 10.1210/endrev/bnac022. PMID: 36066457; PMCID: PMC9985411.
4. Cornelia Bala, Anca Minea, Maria Moța (Asociația Română de Educație în Diabet). Controlează-ți diabetul – ediția a IV-a. Ghid pentru persoanele cu diabet. Cluj-Napoca, 2022.
5. Wirral Community Health and Care NHS Foundation Trust. Carbohydrate Reference Tables [Internet]. 2025 [Accesat în 08.07.2025]. Accesat la: https://www.wchc.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/11/Carbohydrate-reference-tables.pdf
6. Simona Cernea, Florina Daniela Ruța. Terapia medicală nutrițională în diabetul zaharat. În Simona Cernea (editor) - Terapia medicală nutrițională în diabetul zaharat și alte boli metabolice. Cluj Napoca: editura Cartea Cărții de Știință; 2021. p. 57-142
7. Witkow S, Liberty IF, Goloub I, Kaminsky M, Otto O, Rabia Y, Boehm IH, Golan R. Simplifying carb counting: A randomized controlled study - Feasibility and efficacy of an individualized, simple, patient-centred carb counting tool. Endocrinol Diabetes Metab. 2023 Mar;6(2):e411. doi: 10.1002/edm2.411. Epub 2023 Feb 7. PMID: 36750449; PMCID: PMC10000617.
8. Haidar A, Legault L, Raffray M, Gouchie-Provencher N, Jafar A, Devaux M, Ghanbari M, Rabasa-Lhoret R. A Randomized Crossover Trial to Compare Automated Insulin Delivery (the Artificial Pancreas) With Carbohydrate Counting or Simplified Qualitative Meal-Size Estimation in Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2023 Jul 1;46(7):1372-1378. doi: 10.2337/dc22-2297. PMID: 37134305; PMCID: PMC10300520.
9. Joubert M, Meyer L, Doriot A, Dreves B, Jeandidier N, Reznik Y. Prospective Independent Evaluation of the Carbohydrate Counting Accuracy of Two Smartphone Applications. Diabetes Ther. 2021 Jul;12(7):1809-1820. doi: 10.1007/s13300-021-01082-2. Epub 2021 May 24. PMID: 34028700; PMCID: PMC8266981.
10. Smith TA, Marlow AA, King BR, Smart CE. Insulin strategies for dietary fat and protein in type 1 diabetes: A systematic review. Diabet Med. 2021 Nov;38(11):e14641. doi: 10.1111/dme.14641. Epub 2021 Jul 18. PMID: 34251692.
11. Paterson M, Bell KJ, O'Connell SM, Smart CE, Shafat A, King B. The Role of Dietary Protein and Fat in Glycaemic Control in Type 1 Diabetes: Implications for Intensive Diabetes Management. Curr Diab Rep. 2015 Sep;15(9):61. doi: 10.1007/s11892-015-0630-5. PMID: 26202844; PMCID: PMC4512569.

Capitolul 34.2. Indicele și încărcătura glicemică

Anca-Elena Crăciun

În managementul nutrițional al persoanei cu diabet zaharat (DZ) sau risc pentru a dezvolta DZ s-a observat că utilizarea alimentelor cu indice glicemic (IG) și/sau încărcătură glicemică (ÎnG) crescută are efecte negative. La copiii fără DZ tip 1, dar cu anticorpi pozitivi, progresia către DZ s-a asociat cu dieta cu IG și ÎnG crescute (HR=2,2).[1] În studiul PURE, unde au participat peste o sută de mii de adulți cu vârste între 30-70 ani din 20 de țări, s-a observat pe durata de 11,8 ani de urmărire că persoanele cu o dietă cu IG mai mare (quintila superioară versus cea inferioară) a avut un risc cu 15% mai mare pentru a dezvolta DZ tip 2, iar pentru ÎnG crescută riscul a fost 21%.[2] În schimb, nu s-a observat nici o asociere între IG și ÎnG și riscul pentru dezvoltarea diabetului gestațional.[3] La persoanele cu DZ utilizarea unei diete cu IG și ÎnG scăzute au avut rezultate diferite asupra HbA1c – de la nici un impact, până la -0,5% reducere.[4]

Indexul glicemic (IG) este un parametru care oferă informații despre capacitatea alimentelor de a determina creșterea glicemiei după consum și nivelul acestei creșteri. IG este definit ca aria de sub curba (AUC) glicemică la 2 ore de la consumul alimentului testat, raportată procentual la AUC a alimentului de referință (care poate fi glucoza sau pâinea din făină albă).[5] Cu cât IG al unui aliment este mai mare, cu atât este mai mare impactul pe glicemie. Alimentele care conțin glucide rapid digerabile și absorbabile, deci cu IG mare, vor produce fluctuații mai importante ale glicemiei, decât alimentele cu glucide mai greu digerabile, care vor fi clasificate ca având un IG mediu sau mic.

Determinarea valorii IG implică participarea a minim 10 voluntari sănătoși care vor consuma o porție de 50 g carbohidrați digerabili din alimentul de testare, iar cu altă ocazie vor consuma 50 g carbohidrați din alimentul de referință (de obicei glucoză). Se va determina AUC a glicemiei la 2 ore post-consum în cele 2 ocazii și se va determina valoarea IG individuală. Scorul final al IG al alimentului va fi media valorilor tuturor participanților.[6]

De obicei, referința utilizată este glucoza, a cărui index glicemic este 100. Raportate la aceasta, alimentele se clasifică în funcție de IG în 3 categorii:

IG mare, cu valori cuprinse mai mari sau egale cu 70 puncte;

IG mediu, cu valori cuprinse între 56-69 puncte;

IG mic, cu valori cuprinse între 0-55 puncte

Dacă referința utilizată este pâinea albă (referința are scor 100), atunci vor fi alte valori pentru clasificare IG (de exemplu, IG glucoză ca aliment de testare versus IG al pâinii albe ca aliment de referință este 140).[5]

În 2021 au fost republicate de către un consorțiu de experți tabelele internaționale actualizate ale valorilor IG și ale ÎnG. Pe baza unei revizuiri sistematice au fost analizate datele disponibile referitoare la aceste valori, baza de date actuală cuprinzând peste 4000 de alimente, cu peste 60% mai multe față de ultima revizuire din 2008.[7] Autorii declară că „*deși ediția din 2021 a tabelului îmbunătățește calitatea și cantitatea datelor IG disponibile pentru cercetare și practică clinică, testarea IG a alimentelor regionale rămâne o prioritate.*” În general, sunt considerate alimente cu IG mic produsele lactate, leguminoasele, pastele și fructele (≤55 pe scara de 100 de puncte a glucozei) și au fost înregistrate valori consistente în întreaga lume. În schimb, cerealele și produsele din cereale, inclusiv sortimentele din cereale integrale sau făină integrală, au prezentat o variație largă a valorilor IG, probabil din cauza variațiilor în metodele de fabricație. Pâinea, cerealele pentru micul dejun, orezul, gustările sărate și alimentele tradiționale sunt disponibile în variante cu IG mic, mediu și scăzut. Cele mai multe varietăți de cartofi reprezintă alimente cu IG mare, dar au fost identificate și varietăți cu IG

scăzut. Pentru aflarea IG a unui aliment specific se poate consulta baza de date disponibilă la: https://glycemicindex.com/gi-search.

Metoda de procesare a unui aliment este importantă și poate modifica IG al alimentului de bază. Spre exemplu, prezența fibrelor solubile și insolubile vor îngreuna accesul enzimelor din tubul digestiv la glucide și vor încetini viteza de absorbție a acestora. De asemenea, mărunțirea alimentelor preconsum va crește suprafața de contact și va accelera absorbția glucidelor (de exemplu, ovăzul pentru micul dejun consumat ca boabe de ovăz are IG mai mic versus produsele obținute prin mărunțirea ovăzului și reconstituirea sub forme de cereale pentru micul dejun, cu IG mai mare). Procesarea macromoleculară, termică și nontermică a alimentului poate modifica IG. Procesele macromoleculare constau în adăugarea de fibre, proteine sau grăsimi sănătoase care încetinesc digestia și absorbția, reducând IG al produsului final. Dintre procesele termice fac parte fierberea (utilă pentru scăderea IG este para-fierberea, adică scăderea timpului de fierbere), modificarea timpului și temperaturii de gătire, extrudarea (mărunțirea excesivă are efect de creștere a IG prin creșterea suprafeței de contact, de exemplu pireuri), uscarea, gătirea la abur, gelificarea, retrogradația (de exemplu, modificarea structurii amilozei și amilopectinei după răcirea produsului gătit duc la scădere IG), coacerea sau blanșarea (imersia fructelor, legumelor, nucilor în apă fiartă pentru scurt timp, apoi transferul în apă înghețată). Dintre procesele non-termice care influențează IG al alimentului fac parte tratamentul cu presiune hidrostatică ridicată, câmpul electric pulsatoriu, iradierea sau microundele.[8]

Tabelul 34.2.1. Clasificarea alimentelor în funcție de indicele glicemic (IG) pe scala glucozei[5,6,9]

Categorie alimente	Nivel IG	Exemple alimente
Cereale și produse din cereale	IG mic (<55)	Pâinea din făină integrală, bulgur, orz, orez sălbatic, orez roșu, orez brun, paste din făină integrală, făină integrală de grâu, kamut, tărâțe, biscuiți din făină integrală (fără zahăr)
	IG mediu (56-69)	Unele sortimente de paste, pâine, lipie din amestecuri de făină, chipsuri din porumb, couscous, orez cu bob lung, müsli, rondele unele sortimente de tăiței
	IG mare (≥70)	Cereale cu zahăr, orez expandat, covrigi și covrigei, pâine, chiflă, lipie, baghetă, paste și tăiței din făină albă, biscuiți, mălai, pufuleți, amidon de porumb, croissant, gogoși, găluște, orez instant, găluște de gris sau gris fiert, budincă de ovăz instant, lapte de orez, biscuiți/prăjituri din orez, orez cu lapte și zahăr, risotto, orez alb fiert, tacos, brioșe
Legume	IG mic (<55)	Avocado, vinete, anghinare, broccoli, varză, păstăi de fasole sau mazăre, ciuperci, dovlecel, ceapă, salată verde, spanac, morcov crud, castravete, ardei, ardei iute, ridichi, țelină, roșii și suc de roșii
	IG mediu (56-69)	Sfecla fiartă, suc de sfeclă, dovleac
	IG mare (≥70)	Cartof gătit (fiert, prăjit), chipsuri de cartofi, făină de cartof, morcov fiert, țelină fiartă, piure de dovleac, cartof dulce gătit, nap fiert
Leguminoase	IG mic (<55)	Fasole albă sau roșie fiartă, boabe de mazăre, năut, humus, soia, linte, făină de năut, linte
	IG mediu (56-69)	Fasole sau mazăre gătite/conservate în suc de roșii
Fructe	IG mic (<55)	Măr, caise, mandarină, zmeură, afine, mure, banana (verde), unele sortimente de cireșe, rodie, pară verde, căpșuni, piersică, prune
	IG mediu (56-69)	mango, pepene galben, papaya, ananas, struguri, portocală

	IG mare (≥70)	Banana (coaptă), pepene verde, curmale uscate, smochine, dulceață sau sirop din fructe
Lactate	IG mic (<55)	Lapte, iaurt, chefir
	IG mediu (56-69)	Lapte condensat, înghețata
	IG mare (≥70)	Lapte condensat cu zahăr, produsele lactate cu zahăr adăugat
Nuci și semințe	IG mic (<55)	Arahide, unt de arahide fără zahăr, nuci, caju, cocos (inclusiv lapte de cocos), alune de pădure, semințe de in, mac, susan, pin, chia
	IG mediu (56-69)	Castane
Ouă, carne/produse din carne și organe	Au IG mic (<55), cu condiția să nu fie adăugate la pregătire zahăr, făină albă sau alte produse care conțin glucide	
Uleiuri și grăsimi		

Încărcare glicemică (ÎnG) definește conținutul în glucide al unei anumite cantități dintr-un aliment, fiind calculată în funcție de mărimea porției și de indexul glicemic. Așadar, impactul glicemic al unui aliment cu IG mare, dar consumat în cantitate mică, poate fi identic cu impactul produs de un aliment cu IG mai mic, dar consumat într-o cantitate mai mare. Sau aceeași cantitate de glucide în 2 alimente cu IG glicemic diferit va produce o ÎnG diferită.

Formula de calcul a ÎnG este:

ÎnG = (IG x cantitatea de carbohidrați din porția consumată)/100

De exemplu:

- ***un măr*** conține aproximativ 15 g carbohidrați și are IG=40.
  Așadar, ÎnG a unui măr este 15 x 40 / 100 = 6

- ***un cartof mic fiert***, care conține tot 15 g carbohidrați, dar are IG=80, va avea
  ÎnG cartof mic fiert 15 x 80 / 100 = 12

Așadar, ÎnG a cartofului fiert este de 2 ori mai mare decât a mărului, la același număr de glucide, datorită IG diferit.

Încadrarea în funcție de încărcătura glicemică se face astfel:[5]

- ÎnG mică este considerată o valoare sub 10;
- ÎnG moderată 10-19;
- ÎnG crescută la valori ≥ 20.

Pe baza exemplului de mai sus, mărul are ÎnG mică, iar cartoful mic are o ÎnG moderată. Mai multe exemple se regăsesc în tabelul 34.2.2.

Tabel 34.2.2. Exemple de alimente cu încărcătură glicemică mică, moderată și mare (adaptat după[5])

Încărcare glicemică	**Aliment**	**Cantitate (g/mL)**
Mare (≥20)	Cartofi copți	150 g
	Cartofi prăjiți	150 g
	Suc carbogazos cu zahăr și diverse arome	250 mL

Medie (11-19)	Pâine albă	30 g
	Orez alb fiert	100 g
	Orez brun fiert	100 g
	Spaghete fierte	150 g
	Banane	120 g
Mică (<10)	Fasole boabe	150 g
	Linte	150 g
	Lapte	250 mL
	Mere, kiwi, portocale, ananas, pepene roșu, căpșuni, pere, grapefruit	120 g
	Miere	15 g

Bibliografie:

1. Lamb MM, Yin X, Barriga K, Hoffman MR, Barón AE, Eisenbarth GS, Rewers M, Norris JM. Dietary glycemic index, development of islet autoimmunity, and subsequent progression to type 1 diabetes in young children. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Oct;93(10):3936-42. doi: 10.1210/jc.2008-0886. Epub 2008 Aug 5. PMID: 18682514; PMCID: PMC2579644.
2. Miller V, Jenkins DA, Dehghan M, Srichaikul K, Rangarajan S, Mente A, Mohan V, Swaminathan S, Ismail R, Luz Diaz M, Ravindran RM, Zatonska K, Bahonar A, Altuntas Y, Khatib R, Lopez-Jaramillo P, Yusufali A, Yeates K, Chifamba J, Iqbal R, Yusuf R, Catherina Swart E, Bo H, Han G, Li X, Alhabib KF, Rosengren A, Avezum A, Lanas F, Yusuf S; Prospective Urban and Rural Epidemiology (PURE) study investigators. Associations of the glycaemic index and the glycaemic load with risk of type 2 diabetes in 127 594 people from 20 countries (PURE): a prospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024 May;12(5):330-338. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00069-X. Epub 2024 Apr 5. PMID: 38588684.
3. Zhang Y, Feng H, Li X, Chen Q, Shao R, Wang C, Gao Y. Association of dietary glycemic index and glycemic load with the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis. Gynecol Endocrinol. 2024 Dec;40(1):2375564. doi: 10.1080/09513590.2024.2375564. Epub 2024 Jul 8. PMID: 38976721.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S86-S127. doi: 10.2337/dc25-S005. Erratum in: Diabetes Care. 2025 Apr 1;48(4):665. doi: 10.2337/dc25-er04a. PMID: 39651983; PMCID: PMC11635047.
5. Gabriela Roman. Nutriţia: generalităţi şi cadru nozologic. În: Nicolae Hâncu, Gabriela Roman, Ioan Andrei Vereşiu, editori. Diabetul zaharat, nutriţia şi bolile metabolice. Editura Echinox, Cluj-Napoca; 2010. p. 276-309
6. Jennie Brand-Miller. Glycemic Index Research and GI News. Boden Institute of Obesity, Nutrition, Exercise and Eating Disorders and Charles Perkins Centre at the University of Sydney. [Internet]. 2025 [citat 20 iunie 2025]. Accesat la: https://glycemicindex.com/about-gi/
7. Atkinson FS, Brand-Miller JC, Foster-Powell K, Buyken AE, Goletzke J. International tables of glycemic index and glycemic load values 2021: a systematic review. Am J Clin Nutr. 2021 Nov 8;114(5):1625-1632. doi: 10.1093/ajcn/nqab233. PMID: 34258626.
8. Jeevarathinam G, Ramniwas S, Singh P, Rustagi S, Mohammed Basheeruddin Asdaq S, Pandiselvam R. Macromolecular, thermal, and nonthermal technologies for reduction of glycemic index in food-A review. Food Chem. 2024 Jul 1;445:138742. doi: 10.1016/j.foodchem.2024.138742. Epub 2024 Feb 12. PMID: 38364499.
9. Glycemic index guide [Internet]. 2025. [Accesat în 22.07.2025]. Accesat la: https://glycemic-index.net/low-glycemic-index-foods/

Capitolul 34.3. Planificarea și timpul meselor

Anca-Elena Crăciun

În ultimii ani, recomandările referitoare la planificarea meselor persoanelor cu diabet zaharat (DZ) se referă mai degrabă la ***tipare alimentare și alimente***, fiind mai puțin menționate proporțiile și cantitățile de macronutrienți (glucide, proteine, lipide) și/sau micronutrienți (vitamine și minerale). Focusul ar trebui să fie pe educarea persoanei cu DZ să consume alimente cu densitate nutrițională mare, cum ar fi vegetalele, fructele, leguminoasele, cerealele integrale, sursele de proteine cu conținut redus de grăsime (lactate, carne albă), nucile și semințele (tabelul 34.3.1.). În paralel, ar trebui limitat consumul de carne roșie, cereale rafinate, băuturi și alimente cu conținut crescut de zahăr, sau alimente ultraprocesate. Aceste schimbări au survenit de-a lungul timpului pe baza evidențelor acumulate, fiind recomandări mai practice pentru pacienți decât focusul pe macronutrienți individuali. De exemplu, surse de glucide sunt și cerealele integrale, fructele, leguminoasele, dar și produsele din făină albă, rafinată. Pentru același număr de glucide, alimentele din ultima categorie vor fi mai sărace în alți nutrienți non-calorici, cum sunt vitaminele și mineralele.[1]

Tabelul 34.3.1. Recomandări nutriționale pentru persoanele cu DZ[1-4]

Recomandări legate de balanța energetică, macronutrienți și micronutrienți	
Balanța energetică	La persoanele cu suprapondere sau obezitate se vor recomanda diete hipocalorice (integrate într-un stil de viață sănătos), cu obiectiv de scădere ponderală de 3-7%. Utilizarea unor înlocuitori pentru masă în cadrul dietelor hipocalorice poate fi o strategie utilă pe termen scurt. La persoanele cu denutriție se vor recomanda diete hipercalorice, prin creșterea numărului de calorii din surse sănătoase; se recomandă efectuarea screeningului pentru malnutriție la persoanele cu istoric de chirurgie bariatrică sau în terapie cu analogi/agoniști GLP-1. Caloriile potrivite pot să provină din diverse tipare alimentare, nefiind evidențe pentru o anume distribuție pe macronutrienți.
Carbohidrați (CH)	De preferat sursele de CH cu conținut crescut de fibre (minim 14 g fibre/1000 kcal). De evitat consumul de sucuri cu zahăr (inclusiv suc de fructe) și înlocuirea cu apă sau lichide necalorigene. Persoanele cu DZ tratate cu inhibitori SGLT-2 să evite dietele ketogene și să evite postul prelungit, datorită riscului de acidoză metabolică. Persoanele insulinotratate trebuie instruite în ceea ce privește impactul glucidelor, lipidelor și proteinelor asupra glicemiei, numărarea CH (și adaptarea dozelor de insulină); cei cu insulinoterapie cu doze fixe vor fi instruiți în urmarea unui tipar consecvent de alimentație, pentru a reduce variabilitatea glicemică și riscul de hipoglicemie. La persoanele cu DZ tip 2 dietele restrictive în CH (sub 130 g CH/zi) par a fi mai eficiente în reducerea HbA1c în primele 6 luni decât alte diete, dar beneficiul se diminuează la peste 1 an. Date recente sugerează că dietele foarte restrictive (20-50 g CH/zi) nu sunt superioare unui tipar mediteraneean low-carb în atingerea controlului glicemic pe termen scurt, având în plus și efect negativ pe valoarea LDL și fiind mai greu de urmat.
Proteine	Încurajarea creșterii consumului de proteine din surse vegetale: leguminoase, nuci, semințe pentru reducerea riscului de boală cardiovasculară. Nu sunt evidențe care să susțină la persoanele cu DZ proporții diferite de proteine față de populația generală – 0,8-1,5 g /kg/zi, adică 15-20% din totalul energetic (pentru persoanele cu DZ și boală cronică de rinichi de recomandă ~ 0,8 g proteine/kg/zi)
Grăsimi	Reducerea consumului de lipide saturate (carne roșie, lactate grase, unt, untură, unt de cocos, ulei de palmier) și încurajarea unui tipar de alimentație mediteraneean, cu aport crescut de lipide mono- și polinesaturate (provenite din ulei de măsline, pește gras, nuci, semințe).

	Înlocuirea grăsimilor saturate ar trebui să fie făcut cu grăsimi mono- și polinesaturate, nu glucide. Se recomandă evitarea consumului de grăsimi trans.
Vitamine, minerale, suplimente	Nu se recomandă suplimentarea de rutină cu vitamine, minerale (magneziu, crom) sau alte suplimente (scorțișoară, aloe vera) pentru optimizarea controlului glicemic. Se recomandă prudență în recomandarea suplimentelor cu beta-caroten, deoarece pot produce efecte negative. Se recomandă un aport de sodiu sub 2300 mg/zi.
Recomandări legate de grupe de alimente	
Cereale, pseudocereale	Pâine sau paste din făină integrală 100%, orez brun, hrișcă, mei, quinoa, ovăz, mămăligă
Leguminoase	Fasole și mazăre boabe, linte, năut, soia
Legume, vegetale	În special cele fără amidon, în special cele de culoare verde închis, roșie, portocalie, galbenă; proaspete, congelate, conservate în suc propriu, cu minim adaos de sare
Fructe	Fructe întregi, proaspete sau congelate, eventual conservate în suc propriu, fără adaos de zahăr; nu este încurajat consumul de suc de fructe sau smoothies
Nuci și semințe	Neprăjite, fără adaos de sare sau zahăr
Carne și produse din carne	De preferat carnea de pește (somon, ton, sardine, macrou etc.), pui, curcan (fără piele); proaspătă, refrigerată sau congelată, eventual conservă cu conținut scăzut de sare.
Uleiurile și grăsimile	Utilizarea uleiurilor vegetale (de măsline, rapiță, floarea soarelui) în loc de cele solide (unt, untură, ulei de palmier, unt de cocos)
Alte recomandări utile	
Condimentarea, evitarea excesului de sare	Se recomandă reducerea consumului de sodiu <2300 mg/zi, în principal prin evitarea consumului de alimente procesate. Pentru a reduce conținutul de sare al alimentelor, dar acestea să aibă gust și aromă, se recomandă utilizare ierburilor (busuioc, pătrunjel, mărar, cimbru, rozmarin, salvie, fenicul, mentă) și a condimentelor (scorțișoară, ghimbir, piper, turmeric, garam masala). Pentru un gust mai bun se pot utiliza ca bază de mâncare ceapa, ardeiului, morcovul, țelina, usturoiul sau alte legume.
Hidratarea	Apa este prima alegere; pentru persoanele care nu reușesc să consume doar apă, aceasta se poate aromatiza cu lămâie, limetă, portocală, bucăți de fructe sau felii de castravete, ghimbir; se pot consuma sortimente de apă aromatizată, fără zahăr adăugat, uneori băuturi carbogazoase fără zahăr adăugat
Consumul de alcool	Evitarea excesului de alcool, în limitele moderației (mai multe detalii în capitolul 34.4.); nu se încurajează începerea consumului de alcool la persoanele abstinente Instruirea persoanelor cu DZ în recunoașterea și tratarea hipoglicemiei și informarea despre riscul crescut de hipoglicemii, inclusiv severe, după consumul de alcool De subliniat și potențialul efect hiperglicemic al unor băuturi alcoolice
Îndulcitorii non-calorici	Pot fi utilizați în loc de zahăr, dar cu moderație
Împărțirea sarcinilor, colaborarea	Includerea membrilor familiei, partenerilor, colegilor de cameră în planificarea meselor și împărțirea responsabilităților pentru efectuarea cumpărăturilor sau gătitului
Pregătirea/planificarea	Planificarea meselor pentru mai multe zile, întocmirea listelor de cumpărături, gătirea într-o zi liberă și stocare alimentelor gătite pentru mai multe zile în frigider/congelator
Citirea etichetelor	Verificarea compoziției, de evitat alimentele cu adaos de glucide simple (zahăr, sirop de porumb, fructoză etc.) sau grăsimi trans (hidrogenate sau parțial hidrogenate); de preferat cele cu conținut mai mare de fibre, conținut mai mic de sare; de luat în considerare mărimea porției.

Prescrierea terapiei medicale nutriționale trebuie să fie făcută în concordanță cu obiectivele managementului clinic, prin individualizare în funcție de caracteristicile clinice și preferințele/posibilitățile pacientului, pentru a îmbunătăți starea generală de sănătate, prin promovarea și menținerea unor obiceiuri alimentare sănătoase, includerea în dietă a unei varietăți de alimente bogate în nutrienți și utilizarea unor porții adecvate de alimente.[5]

Tiparele alimentare se referă la totalitatea alimentelor și băuturilor consumate pe o perioadă de timp fie la nivel individual, fie într-o comunitate. Exemple de tipare alimentare utile la persoanele cu DZ sunt: mediteraneean, vegetarian, paleo, bazat pe plante, sărac în glucide, DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension).[1]

Tiparul alimentar mediteraneean are numeroase evidențe că aduce beneficii cardiovasculare și îmbunătățește profilul glicemic la persoanele cu DZ, dar este util și în prevenția DZ tip 2.[6] Deși există variante diferite ale acestui tipar în diverse țări mediteraneene și rămâne de stabilit dacă urmarea acestui tipar are aceleași beneficii în afara spațiului geografic mediteraneean, asociațiile profesionale susțin în principal acest tipar alimentar ca fiind de recomandat persoanelor cu DZ.[1,7,8]

Caracteristicile tiparului alimentar mediteraneean sunt:

- Bazat pe consum crescut de alimente de origine vegetală: bogat în legume și fructe, pâine și produse din cereale integrale, fasole boabe și leguminoase, nuci și semințe. Include alimente cultivate local, proaspete și de sezon;
- Consum limitat de dulciuri – desertul este bazat pe fructe proaspete sau pe dulciuri realizate cu nuci și semințe;
- Grăsimi de calitate nutrițională crescută: uleiul de măsline este sursa principală, iar aportul caloric din grăsimi sănătoase este între 30-40% din aportul energetic total;
- Aport scăzut sau moderat de lactate, în principal iaurt sau brânză;
- Proteinele provin din cantități mici și consumate rar de carne roșie și ouă; mai frecvent se consumă pește și fructe de mare;
- Vinul este consumat în cantități scăzute-moderate, la mese;
- Ierburile aromatice și condimentele sunt utilizate în loc de sare pentru a da gust plăcut alimentelor.

Planul alimentar (termen istoric: dietă) este un ghid individual în care se recomandă ce, când și cât să se mănânce într-o perioadă de timp (zi, săptămână), realizat de profesionistul în domeniul medical în colaborare cu pacientul.

Abordarea planului de mese constă în oferirea de strategii practice pentru dezvoltarea unor tipare alimentare/mese corecte, adaptate. De exemplu, modelul Farfuriei sănătoase, numărarea carbohidraților, alegerea tipurilor de carbohidrați.

Modelul Farfuriei sănătoase este un concept relativ ușor de implementat în practică de către persoana cu DZ. Conceptul a fost dezvoltat în 1998 de către un grup de dieteticieni din Canada, Finlanda, Franța și Suedia ca metodă de educarea a persoanelor cu DZ și dislipidemie incluse în studiul DIAS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study) (Figura 34.3.1.).[9] Acest model permite realizarea unor mese sănătoase, conform preferințelor pacienților, păstrând proporții potrivite de macro- și micronutrienți și oferă flexibilitate. La persoanele cu DZ tip 2 s-a observat că abordarea acestei metode de a construi mesele este la fel de eficientă în reducerea HbA1c ca și metoda numărării carbohidraților, fiind mult mai ușor de implementat.[10]

Figura 34.3.1. Modelul farfuriei sănătoase (adaptată după [9])

Metabolismul glucozei urmează un ritm circadian, cu variații în toleranța la glucoză și vârfuri postprandiale după consumul de alimente din timpul zilei. Sincronizarea dintre orarul de mese și ciclul lumină-întuneric este importantă pentru fiziologia umană. Omiterea micului dejun duce la alterarea sincronizării dintre aportul alimentar și semnalizarea genelor implicate în ritmul circadian, iar aportul de glucide în prima parte a zilei reglează expresia metabolică a acestora, cu rol benefic asupra controlului ponderal și glicemic. De asemenea, date recente sugerează că semnalele provenite de la microbiomul intestinal și secreția circadiană (dependentă de aportul alimentar) a anumitor metaboliți au rol crucial în răspunsul metabolic la alimente.[11] Deși ghidurile actuale nu recomandă un anume număr de mese și/sau gustări pe zi, se recomandă individualizarea planului alimentar în funcție de preferințele pacientului, cu focus pe alegerea unor alimente bogate în nutrienți, în cantități rezonabile. În general se recomandă persoanelor cu DZ să aibă 2-3 mese principale/zi, opțional 2-3 gustări, dar cu evitarea ronțăielilor și o pauză alimentară nocturnă de minim 8 ore.[12, 13]

În ultimii ani au fost studiate diverse strategii de abordare a orarului meselor și investigarea potențialelor beneficii ale postului alimentar (fastingului – lipsa aportului caloric pentru un interval de timp). Există mai multe strategii de post alimentar, cele mai frecvente fiind:

- Fereastră de alimentare redusă la 4-10 ore, cu sau fără restricție calorică;
- Tiparul 5:2 – 2 zile pe săptămână nu se consumă alimente sau se consumă 1 masă cu conținut moderat de calorii și 5 zile pe săptămână dietă normală;
- Zile alternative de post – 3-5 zile/săptămână cu dietă restrictivă sau fără aport alimentar; o formă modificată a acestui tipar propune aportul alimentar a 20% din calorii (în jur de 500 kcal/zi) în zilele de post, pentru a reduce riscul de malnutriție și înfometarea;
- Postul religios, de exemplu Ramadanul respectat de credincioșii musulmani timp de o lună, când nu se consumă alimente sau apă de la răsărit până la apus; o variantă de post religios, așa-

zisul *post negru* este adoptată și de către credincioșii ortodocși în unele zile din an (de exemplu, în Vinerea Mare).

Tiparul alimentar cu fereastră de alimentare redusă, cu consum de alimente preponderent în prima parte a zilei, pare să aducă beneficii pe scădere ponderală,[14] reducerea HbA1c și a insulinorezistenței.[15] Tiparul 5:2 este util pentru reducerea LDL-colesterolului, iar zilele alternative de post aduc beneficii în scăderea ponderală, ameliorarea profilului lipidic și a tensiunii arteriale.[15] Pentru zilele de post religios cu restricții alimentare și de hidratare severe, se impune prudență la persoanele cu DZ, acestea având risc de hipoglicemie, deshidratare, ketoacidoză în perioada de fasting și risc de hiperglicemie severă post reluare a consumului de alimente.[1] The International Diabetes Federation împreună cu Diabetes and Ramadan International Alliance au dezvoltat un calculator de risc pentru persoanele cu DZ care doresc să postească în timpul Ramadanului.[16] Această evaluare se poate adapta pentru persoanele cu DZ care doresc să țină post prelungit din diverse motive (religioase, alegere personală, alte indicații). Scorul este compus din 14 elemente: tipul DZ, durata DZ, istoricul personal de hipoglicemie, nivelul controlului glicemic (determinat prin HbA1c), prezența în schema de tratament a claselor de medicamente cu risc de hipoglicemie (insulină, sulfoniluree, glinide), utilizarea automonitorizării, istoricul complicațiilor acute hiperglicemice din ultimul an, prezența complicațiilor macrovasculare, boala cronică de rinichi, nivelul de activitate fizică habituală, fragilitatea și funcția cognitivă, experiențele anterioare din perioada postului, durata postului și prezența sarcinii (cu mențiune că femeile însărcinate sau care alăptează au dreptul să nu postească, fie că au sau nu au DZ).

În final, ar fi de amintit și despre siguranța alimentară. Securitatea alimentară reprezintă posibilitatea ca fiecare persoană să aibă acces la o cantitate suficientă de alimente, cu o valoare nutrițională adecvată și la un preț accesibil. Se estimează că în anul 2022, 3,7% din populația României suferea de foame (700.000 de oameni),[17] iar această situație afectează mai frecvent persoanele cu DZ, fiind asociată cu efecte profund negative pentru sănătate.[18] Pentru estimarea securității alimentare a fost validat un chestionar simplu, cu 2 itemi, la care se răspunde cu *adevărat* sau *fals*:

1. În ultimele 12 luni, v-ați îngrijorat că mâncarea dumneavoastră se va termina înainte să aveți bani să cumpărați mai mult?
2. În ultimele 12 luni, mâncarea pe care ați cumpărat-o nu a ajuns, iar dumneavoastră nu ați avut bani să cumpărați mai mult?

Dacă răspunsul este *adevărat* la un item, se considerată necesară intervenția pentru ameliorarea situației respective.[19]

Bibliografie:

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S86-S127. doi: 10.2337/dc25-S005. Erratum in: Diabetes Care. 2025 Apr 1;48(4):665. doi: 10.2337/dc25-er04a. PMID: 39651983; PMCID: PMC11635047.

2. Goldenberg JZ, Day A, Brinkworth GD, Sato J, Yamada S, Jönsson T, Beardsley J, Johnson JA, Thabane L, Johnston BC. Efficacy and safety of low and very low carbohydrate diets for type 2 diabetes remission: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomized trial data. BMJ. 2021 Jan 13;372:m4743. doi: 10.1136/bmj.m4743. PMID: 33441384; PMCID: PMC7804828.

3. Kirkpatrick CF, Bolick JP, Kris-Etherton PM, Sikand G, Aspry KE, Soffer DE, Willard KE, Maki KC. Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: A scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. J Clin Lipidol. 2019 Sep-Oct;13(5):689-711.e1. doi: 10.1016/j.jacl.2019.08.003. Epub 2019 Sep 13. PMID: 31611148.

4. Gardner CD, Landry MJ, Perelman D, Petlura C, Durand LR, Aronica L, Crimarco A, Cunanan KM, Chang A, Dant CC, Robinson JL, Kim SH. Effect of a ketogenic diet versus Mediterranean diet on glycated hemoglobin in individuals with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: The interventional Keto-Med randomized crossover trial. Am J Clin Nutr. 2022 Sep 2;116(3):640-652. doi: 10.1093/ajcn/nqac154. Erratum in: Am J Clin Nutr. 2022 Dec 19;116(6):1904. doi: 10.1093/ajcn/nqac279. PMID: 35641199; PMCID: PMC9437985.
5. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, Mitri J, Pereira RF, Rawlings K, Robinson S, Saslow L, Uelmen S, Urbanski PB, Yancy WS Jr. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. Diabetes Care. 2019 May;42(5):731-754. doi: 10.2337/dci19-0014. Epub 2019 Apr 18. PMID: 31000505; PMCID: PMC7011201.
6. Boucher JL. Mediterranean Eating Pattern. Diabetes Spectr. 2017 May;30(2):72-76. doi: 10.2337/ds16-0074. PMID: 28588371; PMCID: PMC5439355.
7. Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, de Boer IH, Deedwania P, Eckel RH, Ershow AG, Fradkin J, Inzucchi SE, Kosiborod M, Nelson RG, Patel MJ, Pignone M, Quinn L, Schauer PR, Selvin E, Vafiadis DK; American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Quality of Care and Outcomes Research; American Diabetes Association. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2015 Sep;38(9):1777-803. doi: 10.2337/dci15-0012. Epub 2015 Aug 5. PMID: 26246459; PMCID: PMC4876675.
8. Schwingshackl L, Chaimani A, Hoffmann G, Schwedhelm C, Boeing H. A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Eur J Epidemiol. 2018 Feb;33(2):157-170. doi: 10.1007/s10654-017-0352-x. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29302846; PMCID: PMC5871653.
9. Camelon KM, Hådell K, Jämsén PT, Ketonen KJ, Kohtamäki HM, Mäkimatilla S, Törmälä ML, Valve RH. The Plate Model: a visual method of teaching meal planning. DAIS Project Group. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study. J Am Diet Assoc. 1998 Oct;98(10):1155-8. doi: 10.1016/s0002-8223(98)00267-3. PMID: 9787722.
10. Bowen ME, Cavanaugh KL, Wolff K, Davis D, Gregory RP, Shintani A, Eden S, Wallston K, Elasy T, Rothman RL. The diabetes nutrition education study randomized controlled trial: A comparative effectiveness study of approaches to nutrition in diabetes self-management education. Patient Educ Couns. 2016 Aug;99(8):1368-76. doi: 10.1016/j.pec.2016.03.017. Epub 2016 Mar 19. PMID: 27026388; PMCID: PMC4931976.
11. Jakubowicz D, Matz Y, Landau Z, Rosenblum RC, Twito O, Wainstein J, Tsameret S. Interaction Between Early Meals (Big-Breakfast Diet), Clock Gene mRNA Expression, and Gut Microbiome to Regulate Weight Loss and Glucose Metabolism in Obesity and Type 2 Diabetes. Int J Mol Sci. 2024 Nov 18;25(22):12355. doi: 10.3390/ijms252212355. PMID: 39596418; PMCID: PMC11594859.
12. Salvia MG, Quatromoni PA. Behavioral approaches to nutrition and eating patterns for managing type 2 diabetes: A review. Am J Med Open. 2023 Jan 28;9:100034. doi: 10.1016/j.ajmo.2023.100034. PMID: 39035058; PMCID: PMC11256231.
13. Cornelia Bala, Anca Minea, Maria Moța (Asociația Română de Educație în Diabet). Controlează-ți diabetul – ediția a IV-a. Ghid pentru persoanele cu diabet. Cluj-Napoca, 2022.
14. Liu J, Yi P, Liu F. The Effect of Early Time-Restricted Eating vs Later Time-Restricted Eating on Weight Loss and Metabolic Health. J Clin Endocrinol Metab. 2023 Jun 16;108(7):1824-1834. doi: 10.1210/clinem/dgad036. PMID: 36702768.

15. Hua Z, Yang S, Li J, Sun Y, Liao Y, Song S, Cheng S, Li Z, Li Z, Li D, Guo H, Yang H, Zheng Y, Li X. Intermittent fasting for weight management and metabolic health: An updated comprehensive umbrella review of health outcomes. Diabetes Obes Metab. 2025 Feb;27(2):920-932. doi: 10.1111/dom.16092. Epub 2024 Dec 1. PMID: 39618023.
16. Hassanein M, Afandi B, Yakoob Ahmedani M, Mohammad Alamoudi R, Alawadi F, Bajaj HS, Basit A, Bennakhi A, El Sayed AA, Hamdy O, Hanif W, Jabbar A, Kleinebreil L, Lessan N, Shaltout I, Mohamad Wan Bebakar W, Abdelgadir E, Abdo S, Al Ozairi E, Al Saleh Y, Alarouj M, Ali T, Ali Almadani A, Helmy Assaad-Khalil S, Bashier AMK, Arifi Beshyah S, Buyukbese MA, Ahmad Chowdhury T, Norou Diop S, Samir Elbarbary N, Elhadd TA, Eliana F, Ezzat Faris M, Hafidh K, Hussein Z, Iraqi H, Kaplan W, Khan TS, Khunti K, Maher S, Malek R, Malik RA, Mohamed M, Sayed Kamel Mohamed M, Ahmed Mohamed N, Pathan S, Rashid F, Sahay RK, Taha Salih B, Sandid MA, Shaikh S, Slim I, Tayeb K, Mohd Yusof BN, Binte Zainudin S. Diabetes and Ramadan: Practical guidelines 2021. Diabetes Res Clin Pract. 2022 Mar;185:109185. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109185. Epub 2022 Jan 8. PMID: 35016991.
17. Chirescu AD, Cloșcă A. Food security: past, present and future. The case of Romania. Romanian Statistical Review, 2023. Supplement 3: 94-103. [citat în 21.07.2025] Accesat la: https://www.revistadestatistica.ro/supliment/wp-content/uploads/2023/04/5en_rrss_03_2023_ro.pdf
18. Whitehouse CR, Akyirem S, Petoskey C, Huang S, Lendvai D, Batten J, Whittemore R. A Systematic Review of Interventions That Address Food Insecurity for Persons With Prediabetes or Diabetes Using the RE-AIM Framework. Sci Diabetes Self Manag Care. 2024 Apr;50(2):141-166. doi: 10.1177/26350106241232649. Epub 2024 Mar 28. PMID: 38545669.
19. Hager ER, Quigg AM, Black MM, Coleman SM, Heeren T, Rose-Jacobs R, Cook JT, Ettinger de Cuba SA, Casey PH, Chilton M, Cutts DB, Meyers AF, Frank DA. Development and validity of a 2-item screen to identify families at risk for food insecurity. Pediatrics. 2010 Jul;126(1):e26-32. doi: 10.1542/peds.2009-3146. PMID: 20595453.

Capitolul 34.4. Consumul de alcool la pacientul cu diabet

Anca-Elena Crăciun

Băuturile alcoolice sunt lichide care conțin etanol, o substanță rapid absorbabilă din tractul intestinal, cu distribuție rapidă în organism și cu efecte psihoactive.[1] Deși băuturile alcoolice nu sunt considerate alimente, acestea furnizează calorii (1 g alcool conține aproximativ 7 kcal), dar și nutrienți, inclusiv glucide. Persoanelor cu diabet zaharat (DZ) nu le este interzis consumul de alcool, dar se recomandă moderație și luarea unor măsuri de precauție pentru a evita hipo- sau hiperglicemia.[2]

Băuturile alcoolice se recomandă a fi consumate imediat după masă sau în timpul mesei, mai ales la persoanele cu DZ tratate cu insulină și/sau secretagoge (sulfoniluree, glinide), pentru a reduce riscul de hipoglicemie. Consumul acceptat de alcool la persoanele cu DZ este ≤ 1 porție de alcool/zi pentru femei și ≤ 2 porții/zi pentru bărbați. Se consideră că o porție de alcool este echivalentul a 10 g alcool (etanol). În general, etichetele băuturilor alcoolice conțin procentul de alcool din volumul băuturii (tabelul 34.4.1.), iar conversia în grame de alcool se face ținând seama că densitatea alcoolului este aproximativ 0,8 g/mL.

De exemplu:
500 mL de bere cu 5% alcool va avea mL alcool 5% din 500 ml = 0,05 x 500 = 25 mL alcool
Densitatea alcoolului este de 0,8 g/mL, deci 25 mL alcool x 0,8 g/mL = 20 g alcool (2 porții)

Unele băuturi alcoolice pot conține glucide și se recomandă prudență sau evitarea consumului acestora, cum ar fi: vinul dulce, lichiorul, băuturile obținute cu adaos de zahăr și fructe (vișinată, afinată, zmeurată etc.), cocktail cu adaos de sirop/miere/zahăr. Berea conține aproximativ 4 g glucide/100 mL, deci o doză de bere de 500 mL conține 20 g glucide.[2]

Tabelul 34.4.1. Exemple de băuturi alcoolice, conținutul în alcool, materia primă și procedeul de producție[1]

Băutura alcoolică	Conținut în alcool (%)	Materia primă	Procedeul de producție
Bere	2-6	Cereale și boabe	Fermentare
Vin	9-15	Struguri	Fermentare
Vin produs din alte fructe (zmeură, mure, prune, cireșe)	12-14	Fructe	Fermentare
Cidru	2-9	Mere	Fermentare
Mied	8-16	Miere	Fermentare
Sake, vin de orez	15-20	Orez	Fermentare
Whisky, scotch, gin	37,5-50	Cereale și boabe	Distilare
Brandy, grappa, ouzo	38-60	Struguri	Distilare
Țuica (prune, cireșe)	40-50	Fructe	Distilare
Rom, votcă, schnapps	35-50	Părți de vegetale (tulpini, rădăcini, tuberculi, sevă)	Distilare
Tequila	32-60	Sevă de agave	Distilare

La persoanele cu DZ tip 2 tratate cu terapie non-insulinică, consumul habitual crescut de alcool (echivalentul a 45 g alcool pur/zi), prin comparație cu lipsa consumului, duce la alterarea echilibrului glicemic, dar mai degrabă printr-un mecanism probabil de creștere a insulinorezistenței, decât prin reducerea secreției endogene de insulină prin efect toxic pancreatic direct.[3] La persoanele cu DZ tip 1 și cetoacidoză metabolică hiperglicemică, care au avut un consum recent exagerat de alcool, se pune problema diagnosticului diferențial între cetoacidoză diabetică și cetoacidoză alcoolică. În cetoacidoza

alcoolică se recomandă perfuzarea cu dextroză și fluide, dar administrarea insulinei ar putea induce hipoglicemie severă. Pe de altă parte, în cetoacidoza diabetică administrarea insulinei este esențială.[4]

O altă situație specială poate fi întâlnită în cazul consumului de alcool la persoanele cu DZ tip 2 tratate cu inhibitori ai SGLT-2. Consumul exagerat de alcool, pe fondul unui consum redus de alimente și episoade de vărsătură poate produce cetoacidoză metabolică alcoolică. Inhibitorii SGLT-2 pot induce de asemenea cetoacidoză printr-un mecanism independent, iar cumulul celor 2 factori se recomandă a fi evitat.[5] De asemenea, a fost raportat cazul unui bărbat de 60 ani, tratat de aproximativ 5 luni cu inhibitor SGLT-2 și care a avut un test de urină pozitiv pentru consumul de etanol, deși acesta neagă consumul de alcool. Acest fenomen s-a explicat prin fermentarea bacteriană a glucozei la temperatura camerei, cu formare de etanol (probele de urină ar fi trebuit refrigerate pentru a evita acest proces).[6]

Consumul excesiv de alcool la pacienții tratați cu metformin crește riscul de acidoză lactică. La pacienții tratați cu metformin se recomandă limitarea consumului de alcool la maximum 2 porții pe ocazie și evitarea binge-drinking-ului.

Consumul de alcool poate produce hipoglicemie severă, cu risc major pentru evenimente medicale severe. La această situație poate conduce un cumul de factori, cum ar fi:[7]

- În condiții de post alimentar prelungit, depozitele de glicogen hepatic pot fi reduse/absente, cu imposibilitatea de compensare a hipoglicemiei prin glicogenoliză;
- Al doilea mecanism hepatic de corectare a hipoglicemiei este gluconeogeneza, cu formarea de novo a moleculelor de glucoză din alanină și glicerol (alanina este furnizată prin ruperea fibrelor musculare, iar glicerolul provine din metabolizarea trigliceridelor). Alcoolul, prin efect toxic hepatic, va bloca direct gluconeogeneza;
- Nerecunoașterea semnelor precoce de avertizare a unui episod hipoglicemic (transpirații, tremurături, senzație de foame, tahicardie etc.) și imposibilitatea corectării prompte a hipoglicemiei prin aport alimentar. Acest fenomen poate să apară la o alcoolemie de 0,08-0,1 %;
- În special la persoanele cu DZ tip 1 care au consumat alcool s-a observat o recuperare întârziată dintr-un episod hipoglicemic. Acest fenomen se datorează unei secreții inadecvate de cortizol și hormon de creștere, nivelurile de creștere ale glucagonului și ale epinefrinei nefiind afectate;
- De asemenea, răspunsul la administrarea glucagonului poate fi mai redus din cauza depleției depozitelor intrahepatice de glicogen, tratamentul de elecție în cazul hipoglicemiei severe post consum de alcool fiind administrarea de glucoză.[8]

Ținând cont de aceste date, ghidurile în vigoare recomandă ca persoanele cu DZ care nu consumă alcool să nu fie sfătuite să înceapă consumul, iar celor care consumă alcool să o facă cu moderație. De asemenea, persoanele cu DZ tratate cu insulină și/sau secretagoge (sulfoniluree sau glinide) trebuie reinstruite în recunoașterea și tratarea hipoglicemiei, explicarea efectului alcoolului asupra glicemiei și necesitatea automonitorizării glicemice mai frecvente.[9]

Bibliografie:

1. European Commission. Health Promotion and Disease Prevention Knowledge Gateway. Alcoholic Beverages. [Internet]. 2025 [Accesat în 08 iulie 2025]. Accesat la: https://knowledge4policy.ec.europa.eu/health-promotion-knowledge-gateway/alcoholic-beverages_en

2. Cornelia Bala, Anca Minea, Maria Moța (Asociația Română de Educație în Diabet). Controlează-ți diabetul – ediția a IV-a. Ghid pentru persoanele cu diabet. Cluj-Napoca, 2022.

3. Ben G, Gnudi L, Maran A, Gigante A, Duner E, Iori E, Tiengo A, Avogaro A. Effects of chronic alcohol intake on carbohydrate and lipid metabolism in subjects with type II (non-insulin-dependent) diabetes. Am J Med. 1991 Jan;90(1):70-6. doi: 10.1016/0002-9343(91)90508-u. PMID: 1986593.

4. Garg SK, Garg P. Differential Diagnosis of Ketoacidosis in Hyperglycemic Alcoholic Diabetic Patient: Role of Insulin. Indian J Crit Care Med. 2021 Oct;25(10):1203-1204. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23988. PMID: 34916758; PMCID: PMC8645807.
5. US Food and Drug Administration. FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections FDA Drug Safety Communication [Internet]. 2025 [Accesat în 08 iulie 2025]. Accesat la: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-revises-labels-sglt2-inhibitors-diabetes-include-warnings-about-too-much-acid-blood-and-serious
6. Schwartz AL. SGLT2 Inhibitors and False Positive Toxicology Tests. N Engl J Med. 2024 Feb 8;390(6):573-574. doi: 10.1056/NEJMc2313463. PMID: 38324493; PMCID: PMC11665753.
7. Emanuele NV, Swade TF, Emanuele MA. Consequences of alcohol use in diabetics. Alcohol Health Res World. 1998;22(3):211-9. PMID: 15706798; PMCID: PMC6761899.
8. European Medicines Agency. Baqsimi Summary Of Product Characteristics [Internet]. 2025 [citat 21.02.2025] Accesat la: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/baqsimi-epar-product-information_en.pdf
9. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S86-S127. doi: 10.2337/dc25-S005. Erratum in: Diabetes Care. 2025 Apr 1;48(4):665. doi: 10.2337/dc25-er04a. PMID: 39651983; PMCID: PMC11635047.

Secțiunea 35. Programe de Educație pentru Pacienți

Capitolul 35.1. Dezvoltarea curriculumului

Cornelia Bala

Importanța educației pacientului cu diabet zaharat a fost recunoscută încă din perioada imediat următoare descoperirii insulinei și aplicării în tratamentul diabetului zaharat în 1921-1922 de către marele medic diabetolog american Elliott Proctor Joslin (1869- 1962) care afirma că ”o persoană cu diabet cu cât știe mai multe, cu atât va trăi o viață mai lungă” și că ”educația nu este o parte a tratamentului, ci ÎNSUȘI tratamentul”, recunoscând de asemenea importanța asistentului medical instruit în îngrijirea persoanei cu diabet.

Prima definiție a educației în bolile cronice, denumită educație terapeutică (ET), a fost dată de către Organizația Mondială a Sănătății în anul 1998[1] și a fost revizuită într-un document recent[2] publicat în 2023. Astfel, ET este definită ca ”un proces de învățare structurat, centrat pe persoană, care sprijină persoanele care trăiesc cu afecțiuni cronice să își autogestioneze propria sănătate, apelând la propriile resurse, cu sprijinul îngrijitorilor și al familiilor lor”, care este parte integrantă a managementului bolii cronice și are potențialul de a îmbunătăți rezultatele clinice și a crește calitatea vieții. În același document se mai menționează și alte câteva condiții pentru ET:

- să fie realizată de profesioniști din sistemul de sănătate care sunt instruiți cu acest scop;
- să fie adaptată persoanei și condiției sale patologice;
- să fie oferită pe tot parcursul evoluției bolii (practic pe întreaga viață).

Cu semnificație similară și cu aceleași principii este și noțiunea de Diabetes Self-Management Education and Support (DSMES) promovată de către Asociația Americană de Diabet - ADA în standardele anuale de îngrijire a diabetului.[3]

În România, educația terapeutică este inclusă în Ghidul de management al diabetului zaharat aflat în vigoare și care recomandă ca standard de îngrijire ca ET să fie disponibilă pentru toți pacienții cu DZ în toate momentele esențiale (la diagnostic, anual, la apariția complicațiilor și în momentul unei schimbări în echipa de îngrijire).[4] În prezent, serviciile de ET sunt finanțate prin sistemul de asigurări de sănătate sub forma ”educației terapeutice și nutriționale la pacientul cu diabet”.

Așa cum se menționează în definiția din 2023, ET trebuie să aibă la bază un proces de învățare structurat, ceea ce presupune stabilirea unui curriculum (conținut) care să fie urmărit în procesul și în programele de ET. Relativ recent, au fost publicate recomandări metodologice pentru organizarea programelor structurate de ET[5] care sunt în linie și cu recomandările anterioare. Astfel, pentru crearea unui program structurat este nevoie de luarea în considerare a elementelor prezentate în tabelul 35.1.1.

Tabelul 35.1.1. Etapele planificării unui program de ET structurată[5] adaptat pentru programele de ET adresate persoanelor cu diabet zaharat

1. Evaluarea preliminară a necesității programului: identificarea problemei, a personalului și a structurilor implicate • Necesitatea ET în diabet este unanim recunoscută; • Personalul care poate fi implicat- medici specialiști, medici rezidenți, asistenți medicali, psihologi, asistenți sociali, etc.; • Structuri - secții cu paturi pentru spitalizări continue/de zi; ambulatorii de specialitate.
2. Analiza situației curente - pre-existența unor programe/resurse umane cu pregătire în domeniul ET; populația/țintă, caracteristici sociale, culturale, demografice, potențialul interes/aderență la program.
3. Identificarea resurselor - spațiu, logistică, resurse umane, resurse materiale (de exemplu dispozitive de demonstrație, materiale scrise, video, etc.).
4. Definirea obiectivelor:

• generale - creșterea calității vieții, menținerea stării de sănătate fizică și mentală; • de schimbări comportamentale - legate de stil de viață, tratament farmacologic, prevenția complicațiilor (de exemplu îngrijirea piciorului), automonitorizare; • cunoștințe și abilități - cunoștințe despre boală, metode de tratament, administrarea medicației injectabile, utilizarea tehnologiei (pompe, sisteme de monitorizare, glucometre, aplicații).
5. Structura organizatorică a programului: • identificare - denumirea programului, loc, perioadă de desfășurare (fizic, online); • populația-țintă: toți pacienții cu DZ sau DZ tip 1/DZ tip 2/diabet gestațional/alte categorii; grupe de vârstă; accesul aparținătorilor (de dorit în toate cazurile, obligatoriu la pacienții de vârstă pediatrică); procedura de acces la program - cine înscrie pacientul, cum se selectează participanții, locuri/perioade disponibile, programarea sesiunilor etc.; • resurse alocate: personal; necesitatea trainingului pentru personal; spații; materiale de demonstrație, informații scrise, video, etc.; • stabilirea țintelor urmărite în funcție de obiective (vor fi detaliate în subcapitolul 35.3. *Evaluarea rezultatelor*)
6. Structura programului din punct de vedere al traseului beneficiarului: • evaluarea inițială; • activități și conținut (curriculum); metode de învățare; • evaluarea finală.
7. Evaluarea programului: structură, proces, rezultate.

Stabilirea curriculumului este o etapă importantă în dezvoltarea unui program structurat de ET și trebuie să țină cont de elementele expuse mai sus.

Un model bazat pe module tematice pentru un program de ET în diabetul zaharat este prezentat în tabelul 35.1.2., cu mențiuni legate de categoriile de pacienți și modulele de care ar beneficia. Principiul este de a adapta oferta educațională la nevoile individuale ale fiecărui pacient în funcție de caracteristicile sale - tip de diabet, grupă de vârstă, tip de tratament etc. Baza pe care este construit acest model este curriculumul propus de către Diabetes Education Study Group în urmă cu mai mulți ani și care a fost adaptat pentru Programul de educație Ideally derulat în principalele centre de diabet din România în perioada 2011-2015 sub egida Asociației Române de Educație în Diabet cu sprijinul logistic și financiar al unei companii farmaceutice din domeniu. La acesta au fost adăugate subiecte care au devenit de actualitate ulterior (spre exemplu tehnologia în diabet).

Tabelul 35.1.2. Model de curriculum pentru program structurat de ET în diabetul zaharat

Module și teme	Grup-țintă
Cunoștințe generale despre diabetul zaharat: • Definiția și mecanismele de producere ale diabetului zaharat; • Explorări necesare - ținte terapeutice glicemice și pentru factorii de risc; • Optimizarea stilului de viață - generalități despre dietă; • Exercițiul fizic; • Tratamentul non-insulinic și insulinic - noțiuni generale; • Tratamentul factorilor de risc cardiovascular (FRCV): obezitate, hipertensiune, dislipidemii	Toate tipurile de diabet/cazuri nou-diagnosticate
Dieta în diabet: • Calorii; • Calcul hidrați de carbon (HC); • Restricția lipidică; • Restricția proteică.	• Diabet zaharat tip 1: calcul HC; • Diabet zaharat tip 2 cu obezitate și FRCV
Automonitorizarea glicemiei și jurnale de glicemie: • Glucometru; • Sisteme de monitorizare continuă a glucozei/senzor;	• Toate tipurile de diabet; • Diabet tip 1, alte tipuri de diabet ±;

• Aplicații pentru monitorizare	• Toate tipurile de diabet
Tratamentul cu insulină: • Tipuri de insulină; • Tehnica de injectare	• Diabet zaharat tratat cu insulină administrată în injecții subcutanate
Insulinoterapia cu pompă de insulină: • Pompă de insulină cuplată/necuplată cu senzor de glucoză; • Pompă de insulină hybrid closed-loop	• Diabet zaharat tratat cu pompă de insulină
Factorii care influenţează controlul glicemic: • Ajustarea dozelor în insulinoterapie (injecții, pompe); • Controlul diabetului zaharat în situații speciale - „zile de boală”, sarcină, călătorii, activități sportive intense	• Diabet zaharat insulinotratat; • Diabet zaharat insulinotratat, alte tipuri de diabet
Complicațiile acute ale diabetului zaharat: • Hipoglicemia; • Hiperglicemia/cetoza-cetoacidoza/hiperosmolaritatea	• Toate tipurile de diabet/cazuri nou-diagnosticate
Complicațiile cronice ale diabetului zaharat: • Depistarea precoce și tratamentul retinopatiei, nefropatiei/bolii cronice de rinichi, neuropatiei, complicațiilor cardiovasculare; • Îngrijirea piciorului; • Situații acute: pierderea bruscă a vederii, ulcerații/infecții la nivelul piciorului	• Toate tipurile de diabet/cazuri nou-diagnosticate
Depresie, anxietate, alte aspecte psiho-sociale la pacienții cu diabet	• Toate tipurile de diabet/cazuri nou-diagnosticate

Dintre temele prezentate mai sus se pot selecta cele care răspund unei situații mai specifice (de exemplu, pacientul utilizator de pompă și/sau senzor, pacientul cu patologia piciorului) sau se pot crea subprograme pentru anumite grupuri de pacienți cu caracteristici comune.

Bibliografie:

1. World Health Organization. Regional Office for Europe. Therapeutic patient education: continuing education programmes for health care providers in the field of prevention of chronic diseases: report of a WHO working group. World Health Organization. Regional Office for Europe 1998. [Internet] Available at https://iris.who.int/handle/10665/108151
2. Therapeutic patient education: an introductory guide. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2023. [Internet] Available at https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289060219
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S86-S127. doi: 10.2337/dc25-S005. Erratum in: Diabetes Care. 2025 Apr 1;48(4):665. doi: 10.2337/dc25-er04a.
4. Ghidul de management al diabetului zaharat 2021. [Internet] Available at https://societate-diabet.ro/wp-content/uploads/2021/07/Ghidul-SRDNBM-2021.pdf
5. Bertran MJ, Jansà M, Vidal M, Núñez M, Isla P, Escarrabill J. Methodological guidelines for preparing a structured therapeutic education program: From design to evaluation. Rev Clin Esp. 2020 Mar 3:S0014-2565(20)30035-7. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2019.12.007.

Capitolul 35.2. Strategii de învățare

Cornelia Bala

Strategiile de învățare utilizate în cadrul programelor de educație terapeutică trebuie să țină cont de metodele moderne care facilitează atingerea celor 3 obiective majore:[1,2]

- Învățare mai eficientă și reținerea pe termen lung a informațiilor la care se adaugă;
- Dobândirea abilităților necesare în gestionarea diabetului zaharat - tehnici de administrare a tratamentului, de utilizare a tehnologiilor, de autoîngrijire etc. și în final;
- Modificări comportamentale legate de stilul de viață și de alte aspecte în gestionarea diabetului (pacientul trebuie să învețe „să trăiască cu diabetul").

Există mai multe aspecte care sunt luate în considerare pentru un proces de ET eficient și care să își atingă obiectivele, dintre care de menționat sunt metodele și tehnicile.

Ca și metode de ET, sunt descrise trei: educația individuală, educația de/în grup și educația prin mass-media. Fiecare dintre acestea au anumite avantaje și dezavantaje, fiind mai adecvate în anumite circumstanțe clinice-tabelul 35.2.1.

Tabelul 35.2.1. Avantaje, dezavantaje, indicații ale metodelor de ET[1]

Educația individuală	
Avantaje	• Adaptată nevoilor/ abilităților/preferințelor; • Nivel de complexitate adaptat nivelului cunoștințelor; • Poate ține cont de profilul social, cultural, cognitiv și nivelului de educație al beneficiarului; • Posibilitate de feed-back direct; • Interacțiune emoțională cu beneficiarul.
Dezavantaje	• Metoda cea mai consumatoare de timp; • Dacă se desfășoară în cursul consultației medicale de rutină, se pierde interesul față de elementele de educație incluse în discuția generală.
Indicații	• Cea mai adecvată metodă la diagnosticul unei boli cronice (nevoia de informații de bază, adaptate; • Adecvată și ca formă de educație continuă pe parcursul evoluției (reluarea unor aspecte sau abordarea unor noi teme) care pot deveni Educația individuală trebuie să fie structurată și sistematică, pe baza unei liste de subiecte și de abilități care trebuiesc deprinse de către pacient.
Educația de grup	
Avantaje	• Pacienții/beneficiarii sunt mai dispuși să învețe, deoarece sunt prezenți cu acest scop specific; • Grupurile pot include 10-15 persoane (sau 5-8 persoane când se fac demonstrații pentru deprinderea unor tehnici), fiind astfel eficiente din punct de vedere al factorului timp; • Ocazia pacienților de a interacționa cu persoane care sunt în aceeași situație; schimb de cunoștințe și experiențe; • Pacienții și familiile lor au sentimentul apartenenței la un grup.
Dezavantaje	• Grupul poate fi heterogen din punct de vedere al nivelului de educație, al apartenenței etnice sau socio-culturale; ideal grupul trebuie compus din persoane cu aceleași caracteristici, dar acest lucru este rareori posibil; • Subiectele și modul de abordare nu răspund întotdeauna nevoilor individuale; • Educatorul trebuie să fie bine antrenat din punct de vedere al calității de comunicare pentru a reuși să catalizeze o bună interacțiune între participanți; în caz contrar, poate pierde controlul asupra grupului.

Indicații	• Potrivită pentru educația terapeutică aprofundată, după ce pacientul are cunoștințele de bază necesare, fiind eficientă mai ales pentru inducerea de modificări comportamentale și pentru creșterea motivației. Necesită o permanentă adaptare a educatorului la feed-back-ul primit din partea grupului.
Educația la nivel populațional	
	• Se realizează cu predilecție prin mijloace media ce pot utiliza diverse canale - televiziune, radio, site-uri sau platforme online, distribuție de materiale tipărite în zone publice cum sunt farmaciile, sălile de așteptare din facilități medicale, școli, etc.; • Când sunt utilizate mijloace adecvate, este o metodă eficientă de influențare a opiniei publice și de creștere a gradului de conștientizare legat de probleme de sănătate cum este diabetul și complicațiile sale, poate combate unele obiceiuri sau convingeri nesănătoase, poate oferi modele alimentare sănătoase ce pot fi implementate de către populație sau grupuri-țintă cu scop de prevenție în diabet.

Tehnicile propriu-zise prin care se poate realiza educația terapeutică sunt diverse și alegerea lor depinde de obiectivul propus.[1]

Transmiterea de informații/cunoștințe este cea mai utilizată tehnică în procesele educaționale și se poate realiza prin:

- Prelegeri/conferințe/prezentări

Sunt utile în procesul de învățare, mai ales când forma de organizare este interactivă. Eficiența crește atunci când sunt asociate mai multe metode de comunicare (verbală, vizuală, discuții în grup pe marginea temei prezentate sau orientate spre rezolvarea unor probleme concrete). Generalizarea mijloacelor de comunicare la distanță de tip webinarii reprezintă o oportunitate deosebit de interesantă pentru acest tip de comunicare deoarece dă posibilitatea unui educator/expert să se adreseze unor grupuri largi, păstrând avantajul unei comunicări directe de participanții.

- Materiale audio-vizuale

Pot fi utilizate ca suport pentru prezentări (vezi mai sus). Când sunt utilizate în afara ședințelor conduse de un educator, trebuie să fie atent adaptate obiectivului educațional propus, nivelului de educație al persoanelor cărora se adresează, să fie simple și cu un conținut limitat la problema abordată. În contextul unei digitalizări accelerate și al creșterii accesului unor categorii din ce în ce mai largi de populație la mijloace digitale, acest tip de educație va deveni cu siguranță principala modalitate de furnizare de informații.

Însușirea de tehnici, deprinderi, abilități

- Demonstrații practice

Sunt cele mai eficiente în procesul de învățare a unor tehnici (spre exemplu tehnici de administrare a tratamentelor injectabile, utilizarea pompelor și a senzorilor). Eficiența lor crește atunci când pacienții au ocazia de a practica tehnicile respective sub îndrumarea educatorului (learning by doing).

Intervenții comportamentale și de creștere a motivației

Există numeroase tehnici de intervenție comportamentală utilizate în psihologie pentru a iniția și menține schimbări comportamentale care contribuie la o mai bună auto-îngrijire în bolile cronice. Deși aceste intervenții folosesc tehnici specifice psihologiei, în viziunea modernă asupra educației terapeutice se consideră că acestea trebuie incluse în programele de educație complementar transmiterii de informații.

Câteva tehnici care și-au dovedit utilitatea în abordarea diabetului zaharat și altor boli metabolice, mai ales în promovarea unor elemente ale stilului de viață sănătos (alimentație, exercițiu

fizic, abandonarea fumatului, adaptarea la stres) sunt: stabilirea de obiective specifice, tehnici pentru prevenirea recăderilor, automonitorizarea comportamentală, interviul motivațional, tehnici de management al timpului.[1-4]

Bibliografie:

1. Bala C. Educaţia terapeutică în bolile metabolice populaţionale. În Hâncu N, Roman G, Vereşiu IA (editori). Diabetul zaharat, nutriţia, bolile metabolice- Tratat, vol. 1, Editura Echinox, Cluj-Napoca; 2010. p. 218-231.
2. Bala C. Educaţia terapeutică în nutriţie şi dietoterapie. În Graur M (coord). Nutritia în preventia și terapia bolilor cronice netransmisibile. Editura Gr T Popa UMF Iasi; 2020. p. 80-85.
3. Therapeutic patient education: an introductory guide. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2023. [Internet] Available at https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289060219
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S86-S127. doi: 10.2337/dc25-S005. Erratum in: Diabetes Care. 2025 Apr 1;48(4):665. doi: 10.2337/dc25-er04a.

Capitolul 35.3. Evaluarea rezultatelor

Cornelia Bala

Un aspect extrem de important pentru creșterea calității și eficienței educației terapeutice (ET) este evaluarea rezultatelor programelor/activităților de educație terapeutică.

Aceste evaluări se fac la nivelul mai multor paliere: structurală, de proces și de rezultate. Pentru ca un program de ET să fie eficient, echitabil și să își atingă obiectivele, acesta trebuie să fie evaluat atât din punct de vedere al beneficiarului, cât și al calității personalului care oferă serviciile de ET. [1.2]

Evaluarea structurală a programului se referă la cantitatea, calitatea și disponibilitatea facilităților legate de spațiul de desfășurare, materiale, resurse umane și financiare prevăzute pentru derularea programului.

Evaluarea de proces/proceduri - calitatea profesională din punct de vedere cantitativ și calitativ; calitatea tehnică a activităților derulate și a organizării; calitatea relației educator-pacient.

Evaluarea rezultatelor este esențială pentru îmbunătățirea continuă a programului în funcție de rezultatele obținute. Pentru o evaluare eficientă, este nevoie ca în momentul creării programului să fie stabilite metodele de măsurare a rezultatelor, modul de înregistrare a acestora și responsabilitățile individuale pentru atingerea indicatorilor stabiliți. În tabelul 35.3.1. sunt prezentate principalele categorii de rezultate care trebuiesc urmărite și modul de evaluare.

Tabelul 35.3.1. Categorii de rezultate și modul de evaluare al acestora în programele structurate de ET[1-3]

Categorie	Evaluare/indicatori
Rezultatele pacientului/beneficiarului: • Parametri clinici; • Atitudine de autoîngrijire/„activarea pacientului”; • Abilități de a executa anumite proceduri (utilizare glucometru, inserție cateter, calcul hidrați de carbon, etc.); • Grad de cunoștințe despre sănătate (*engl. health literacy*).	• Grad de îndeplinire; • Evoluție în timp (pre-post participare la program).
Rezultatele programului: • Se urmăresc pe baza obiectivelor propuse și a indicatorilor stabiliți în faza de creare a programului; • Monitorizarea rezultatelor este o metodă importantă de creștere a calității programului (feed-back post-evaluare).	• Indicatorii trebuie să fie prestabiliți, cu o metodologie clară de calcul și raportare, interpretați prin comparație cu standarde sau prin modificarea pre-post program; • Exemple de indicatori: procent de pacienți care își îndeplinesc obiectivele (execută corect unele proceduri, și-au îmbunătățit aderența la tratament - chestionare de aderență, și-au crescut calitatea vieții - chestionare de calitate a vieții pre-post program); procent de pacienți/aparținători care au abandonat programul și motivele; procent de pacienți/aparținători satisfăcuți de program; reducerea numărului de urgențe metabolice (prezentări/spitalizări de urgență).

Evaluarea programelor de ET este importantă pentru mai multe paliere de decizie:

- educatorii implicați în program - își pot îmbunătăți nivelul de cunoștințe, tehnicile de învățare, comunicarea cu beneficiarii;

- Instituția/structura care organizează programul - poate îmbunătăți alocarea de resurse, identifică nevoia de instruire a educatorilor;
- Finanțatorul - poate verifica dacă resursele financiare mobilizate în rambursarea procedurilor sunt justificare de îmbunătățirea calității îngrijirilor și obținerea de rezultate pozitive; poate decide continuarea sau întreruperea finanțării. [2]

Bibliografie

1. Therapeutic patient education: an introductory guide. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2023. [Internet] Available at https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289060219

2. Bertran MJ, Jansà M, Vidal M, Núñez M, Isla P, Escarrabill J. Methodological guidelines for preparing a structured therapeutic education program: From design to evaluation. Rev Clin Esp. 2020 Mar 3:S0014-2565(20)30035-7. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2019.12.007.

3. Bala C. Educaţia terapeutică în bolile metabolice populaţionale. În Hâncu N, Roman G, Vereşiu IA (editori). Diabetul zaharat, nutriţia, bolile metabolice- Tratat, vol. 1, Editura Echinox, Cluj-Napoca; 2010. p. 218-231.

Secțiunea 36. Epidemiologia Diabetului

Capitolul 36.1. Variații regionale

Maria Moța, Adela Gabriela Ștefan

36.1.1. Diabetul zaharat la nivel global

Diabetul Zaharat (DZ) este una dintre cele mai mari probleme de sănătate la nivel global, fiind o povară grea asupra sănătății publice. Deși incidența DZ a început să scadă în unele țări, prevalența DZ continuă să crească, în ultimele decenii, în majoritatea țărilor dezvoltate și în curs de dezvoltare.[1-4]

Federația Internațională de Diabet (International Diabetes Federation - IDF) a efectuat, repetat, estimări ale numărului de pacienți cu DZ, ale tipului de DZ, analize pe gen, grupe de vârstă, regiuni geografice, țări; pentru a se putea compara prevalența DZ între diferitele zone, s-a introdus noțiunea de prevalență standardizată; Națiunile Unite (UN), studiind distribuția pe vârste a populației lumii, a creat un „standard mondial", de structură a populației, specifică pentru fiecare an. IDF a previzionat periodic, pe distanțe de timp tot mai mari evoluția DZ, dar totdeauna previziunile au fost depășite. În anul 2024 s-a estimat, la nivel global, un număr al persoanelor cu DZ de 588,7 milioane, cu o prevalență a acestuia de 11,1% (1 din 9 adulți cu vârsta de 20-79 de ani), egală cu prevalența standardizată pe vârstă.[1]

DZ este o cauză principală de mortalitate și de scădere a speranței de viață, date confirmate și de un studiu global, derulat în 195 de țări, timp de 28 de ani, în care autorii au estimat povara DZ în funcție de: tipul DZ, an, regiuni geografice și statut socioeconomic.[5]

36.1.2. Diabetul zaharat în diverse regiuni geografice

Cea mai mare prevalența a DZ, standardizată pe vârstă, în 2024, a fost în regiunea IDF Middle East and North Africa-MENA (19,9%), urmată de North America and Caribbean-NAC (13,8%), Western Pacific-WP (11,1%), South Est Asia-SEA (10,8%), South and Central America - SACA (10,1%), Europa-EUR (8%) și Africa-AFR (5%).[1]

O publicație din 2024, în prestigioasa revistă Lancet, prezintă o analiză a 1108 studii, ce au cuprins 141 de milioane de subiecți, cu vârsta ≥18 ani, din 200 de țări și teritorii; s-au analizat datele într-un model de meta-regresie ierarhică bayesiană pentru a estima prevalența și tratamentul DZ, din 1990 până în 2022. S-a estimat că în 2022, 828 de milioane de adulți aveau DZ. Cea mai mare prevalență a DZ din lume, în 2022, a fost în țările din Polinezia și Micronezia, unele țări din Caraibe, MENA, Pakistan și Malaezia, iar cea mai mică prevalență a DZ din lume în 2022 a fost în EUR de Vest și AFR de Est pentru ambele sexe, iar pentru femei în Japonia și Canada.[6]

36.1.3. Diabetul zaharat în diverse țări

Țările cu cel mai mare număr de adulți cu DZ, cu vârste cuprinse între 20-79 de ani în 2024 au fost: China (148 milioane), India (89,8 milioane), SUA (38,5 milioane).[1] Cele mai mari rate de prevalență a DZ, standardizate în funcție de vârstă, în 2024: Pakistan (31,4%), Insulele Marshall (25,7%), Kuweit (25,6%).[1]

Prevalența generală a DZ în România (20-79 de ani), ajustată în funcție de vârstă și sex, a fost de 11,6% (Studiul PREDATORR 2012-2014). Prevalența DZ a crescut odată cu vârsta și a fost mai mare la bărbați decât la femei.[7] Centrul Național de statistică din România raportează o prevalență a DZ în România, în anul 2012 de 4,15% (832.545 de pacienți), raportat însă la populația generală, cu o creștere a acesteia la 6,56% (1.254.870 de pacienți) în 10 ani (creștere cu 50,73%). Dintre toți pacienții cu DZ din 2021, 58,4% locuiau in mediul urban, restul în mediul rural, 52,9% erau bărbați, restul fiind

femei.[8] Incidența DZ în 2021 a fost de 431,7 cazuri la 100.000 locuitori (82.552 de cazuri noi în România). Toate datele raportate de Centrul Național de statistică, legate de DZ provin din centrele de diabet din România.[8]

36.1.4. Diabetul zaharat nediagnosticat în diverse regiuni geografice

În 2024, un număr de 251,7 milioane (42,8%) adulți care trăiau cu DZ (20-79 de ani) erau nediagnosticați, la nivel global.[1] Cel mai mare procent de pacienți cu DZ nediagnosticat, în 2024, s-a estimat a fi în AFR (72,6%), WP (50%), SEA (42,7%), MENA (37,2%), EUR (33,6%), SACA (30,4%), NAC (29,1%).[1]

În 2024, IDF a estimat că în țările cu venituri mici, medii și mari, 58,7% (12,8 milioane), 45,5% (206,0 milioane) și respectiv 28,9% (32,9 milioane) dintre adulții care trăiesc cu DZ sunt nediagnosticați.[1] La nivel global, 86,9% dintre toate persoanele cu DZ nediagnosticat locuiesc în țări cu venituri mici și medii, unde locuiesc patru cincimi din populația lumii.[1]

Proporția persoanelor care trăiesc cu DZ nediagnosticat variază în funcție de țară, în anul 2024 cea mai mică proporție de pacienți cu DZ nediagnosticat o prezentau: Columbia (16,2%), Ungaria (16,7%), Republica Cehă (16,7%), iar cele mai mari proporții existau în: Burkina Faso (90,4%), Benin (89,8%), Mozambic (88,6%).[1] 50,5% din totalul persoanelor cu DZ nediagnosticat la nivel global locuiesc doar în trei țări: China, India și Indonezia.

În harta lumii, România este redată cu mai puțin de 24% DZ nediagnosticat, în 2024.[1] Date din studiul PREDATORR relevă că numai 20,6% din persoanele cu DZ nu erau diagnosticate, ceea ce ne arată o rată de detectare a DZ superioară celei raportate în Europa (33,1%), sau în SUA (27,8%) în acea perioadă.[7,9] Este însă, în curs de derulare un alt studiu epidemiologic, PREDATORR-NEXT, care va actualiza datele României legate de bolile metabolice.

36.1.5. Prevalența diabetului in funcție de tipul de diabet în diverse regiuni

Majoritatea cazurilor de DZ la adulți (85–95%) sunt DZ de tip 2.[6,10-13] Prevalența DZ de tip 2 a reprezentat peste 80% din totalul cazurilor de DZ în toate cele 204 țări și teritorii analizate.[10] În România, în anul 2021 aveau DZ de tip 2 un procent de 80,5% dintre pacienți, DZ tip 1, un procent de 16%, iar alte tipuri 3,5%.[8]

Copiii și tinerii au în principal DZ tip 1; DZ tip 2 are o componentă genetică puternică și o asociere robustă cu obezitatea, urbanizarea și un stil de viață sedentar și apare în special la adulți.[1,14] În anul 2024, existau global aproximativ 9,15 milioane de persoane cu DZ tip 1 diagnosticat clinic[1], dintre acestea 22,3% (2,04 milioane) trăind în țări cu venituri mici și mijlocii. Din numărul total de 9,15 milioane, 1,81 milioane (19,8%) aveau vârsta sub 20 de ani, 6,28 milioane (68,6%) aveau între 20 și 59 de ani și 1,06 milioane (11,8%) aveau vârsta ≥ 60 de ani[1]; Graham D. Ogle și col. raportează, în 2025 un număr de 9,5 milioane de cazuri cu DZ de tip 1 în 2025, comparativ cu 8,4 milioane în 2021 – o creștere de 13%, datorită impactului combinat al creșterii incidenței (inclusiv îmbunătățirii ratelor de diagnosticare), al creșterii populației și îmbătrânirii, al scăderii mortalității. În țările cu venituri medii-inferioare și mici, numărul de cazuri a crescut cu 20%, de la 1,8 milioane în 2021 la 2,1 milioane în 2025.[15] Tendințele temporale ale incidenței sunt variabile; există o creștere continuă a incidenței (0,7-4,0%, în funcție de zona geografică), cu excepția Europei de Nord-Vest (unde incidența este în scădere, cu 0,7% pe an, după ≥ de 40 de ani de creștere). Screening-ul pentru stadiile presimptomatice ale DZ tip 1, în unele țări, ar putea afecta registrele de incidență a DZ tip 1. Sunt zone, majoritatea în afara Europei, unde DZ tip 1 nu este precedat de creșterea anticorpilor.[15]

Ziegler AG și col. declară că rămân necunoscuți, și deci nedeclarați cu DZ tip 1, aproximativ 3,7 milioane de pacienți, la nivel global, studii epidemiologice la copii arătând că, dintre copiii

nediagnosticați, 89% au titru crescut de anticorpi (cu glicemie normală 82%-stadiu 1 de DZ tip 1 și cu disglicemie 7%-stadiu 2 de DZ tip 1) iar 11% au stadiu 3 de DZ tip 1 nediagnosticat.[16,17]

Regiunea IDF EUR are cel mai mare număr de cazuri cu DZ tip 1, urmată de regiunea IDF-NAC. Cel mai mic număr de persoane cu DZ de tip 1 a fost observat în regiunea IDF-AFR.[1] Țările cu cel mai mare număr de persoane cu DZ tip 1 în 2024: SUA (1.477.000), India (941.000). La pacienții cu vârsta sub 20 de ani, India deține supremația, cu 301.000 de pacienți, urmată de SUA, cu un număr de 197.000.[1,15]

DZ la copii în România: în anul 2021, Centrul național de statistică a raportat un număr de 3973 de copii, cu vârsta 0-14 ani și un număr de cazuri noi de 602 copii, cu vârsta de 0-14 ani.[8] La data de 31.12.2024, erau în evidență un număr de 3996 de copii cu vârsta sub 18 ani, dintre care: cu DZ tip 1-3906 (97,75%), cu tip 2: 62 (1,55%), cu alte tipuri 30 (0,75%); un număr de 2105 (52,67 %) erau băieți, iar fete erau 1891 (47,32%); numărul de cazuri noi în 2024: 529, din care 509 (96,21%) cu DZ tip 1 (date nepublicate, din Registrul Român al DZ la copil-anul 2024, obținute prin amabilitatea prof. dr. Adrian Vlad). A existat o creștere semnificativă a incidenței DZ de tip 1 în primul an al pandemiei de COVID-19, cu 16,9% (de la 11,4 cazuri la 100.000 locuitori în 2019, la 13,3 cazuri la 100.000 locuitori în 2020), mult mai mare comparativ cu anii precedenți.[18]

Hiperglicemia în sarcină (Hyperglycaemia in pregnancy-HIP): IDF estimează că, în 2024, un număr de 23 de milioane (19,7%) dintre femeile care au născut copii vii au prezentat o formă de hiperglicemie în timpul sarcinii.[1] Hiperglicemia s-a datorat DZ gestațional în 79,2% din cazuri, în timp ce 11% au fost rezultatul DZ cunoscut înainte de sarcină, și 9,9% s-a datorat DZ detectat pentru prima dată în timpul sarcinii. Regiunea IDF-SEA a avut cea mai mare prevalență standardizată pe vârstă (31,7%) a HIP, la grupa de vârstă de 20–49 de ani, comparativ cu 13,8% în regiunea AFR, care a avut cea mai mică prevalență a HIP. Marea majoritate (89,5%) a cazurilor de HIP provin din țările cu venituri mici și medii, unde accesul la îngrijiri medicale prenatale este limitat. Prevalența HIP crește cu vârsta, cu cea mai mare prevalență (49,2%), la femei cu vârsta cuprinsă între 45 și 49 de ani, comparativ cu 11,4% între 20-24 de ani.[1] În Europa au existat, în 2024, un număr de 4,7 milioane de copii născuți din mame cu HIP, prevalența fiind 15,9%, iar prevalența standardizată la vârstă fiind de 14,2%.[1]

36.1.6. Prevalența prediabetului în diverse regiuni

Prevalența toleranței alterate la glucoză (Impaired Glucose Tolerance-IGT): în anul 2024, s-a estimat că 634,8 milioane de adulți (12,0% la nivel global) aveau IGT. Prevalența standardizată în funcție de vârstă a IGT în 2024 a fost cea mai mare în regiunea IDF- SEA și cea mai mică în regiunea IDF- EUR.[1]

Prevalența glicemiei à jeun alterate (Impaired Fasting Glucose-IFG**):** în 2024, s-a estimat că 487,7 milioane (9,2% din populația adultă globală) aveau IFG.[1] Prevalența IFG standardizată în funcție de vârstă, în 2024, a fost cea mai mare în regiunea IDF-NAC și cea mai mică în EUR.[1]

Prevalența prediabetului în România, ajustată în funcție de vârstă și sex a fost de 16,5% (luând în calcul IFG, IGT, IFG+IGT și HbA1c cu valori de 5,7-6,4%), cel mai mare procent fiind înregistrat în grupa de vârstă 60–79 de ani și la femei.[7]

În studiul PREDATORR NEXT, în plină derulare actuală în România, analizăm și valoarea glicemiei la 1 oră, în cadrul hiperglicemiei provocate, pentru detectarea hiperglicemiei intermediare, ce arată risc crescut de DZ când valoarea glicemiei este ≥155 mg/dL.[19]

36.1.7. Mortalitatea asociată diabetului, în diverse regiuni geografice

Se estimează că 3,4 milioane de adulți cu vârsta 20-79 de ani au decedat din cauza DZ sau a complicațiilor acestuia în 2024.[1] Această cifră corespunde la 9,3% din decesele globale de toate cauzele din această grupă de vârstă. 40% din numărul de decese legate de DZ au aparținut celei mai active grupe

de vârstă (20-59 de ani).[1] Cel mai mare procent de decese din toate cauzele a fost în NAC (21,4%); regiunea IDF cu cel mai mic procent de decese asociate cu DZ a fost AFR (4,0%).[1] Distribuția pe țări a deceselor: China a avut cel mai mare număr de decese cauzate de DZ (0,76 milioane), apoi SUA (0,36 milioane). Țările cu cea mai mare proporție de decese cu DZ, din cele totale: Guam (36%), Noua Caledonie (34%). Țările cu cel mai mic procent de decese totale asociate cu DZ: Rusia (0,42%), Zimbabwe și Rwanda, fiecare cu aproximativ 1,3% din totalul deceselor. În România, 5-7% din totalul deceselor asociază și DZ.[1] În 2024, decesele cauzate de DZ la adulți au crescut progresiv cu creșterea vârstei, atingând un maxim între 60-79 de ani, atât la bărbați, cât și la femei.[1] Conform estimărilor Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD) 2019, DZ a fost a opta cauză principală de deces și dizabilitate la nivel mondial.[10,20] Ratele mortalității prin DZ, standardizate în funcție de vârstă, la 100.000 de persoane, au arătat că rata mortalității a fost semnificativ mai mare în mediul rural (din 1999 până în 2018), indicând faptul că zonele rurale din SUA au rate ale mortalității prin DZ persistent mai ridicate. Acest studiu a arătat că genul, grupa de vârstă, regiunea și alți factori contribuie la diferențe în ceea ce privește mortalitatea în zonele rurale și non-rurale. Aceste rezultate evidențiază importanța explorării aprofundate, în alte studii, a factorilor individuali și comunitari care determină mortalitatea în zonele rurale.[21] În România, în anul 2021, au fost 4344 de decese prin DZ, 19,7 la 100.000 de locuitori.[8] Majoritatea deceselor care survin la copiii și tinerii cu DZ de tip 1 se datorează nediagnosticării, tinerii decedând din cauza cetoacidozei inaugurale.[15]

Puternic asociate cu clasificarea veniturilor realizată de Banca Mondială, ratele mortalității atât pentru populația generală, cât și pentru cea afectată de DZ de tip 1 au fost raportate recent ca fiind în scădere în unele țări cu venituri mari, cel mai probabil datorită progreselor continue în domeniul sănătății, inclusiv al tehnologiei și terapiilor legate de DZ la aceste populații. [15]

Bibliografie :

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 11th edition [Internet]. 2025 [cited 2025 Jun 15]. Available from: https://diabetesatlas.org/ media/uploads/ sites/3/2025/04/IDF_Atlas_11th_Edition_2025.pdf.
2. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989-2013: a multicentre prospective registration study. Diabetologia. 2019 Mar; 62(3):408-417. doi:10.1007/s00125-018-4763-3.Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and Ethnic Pattern of Diabetes and Prediabetes in China in 2013. JAMA. 2017 Jun 27; 317(24):2515-2523. doi:10.1001/jama.2017.7596.
3. Dwyer-Lindgren L, Mackenbach JP, van Lenthe FJ, Flaxman AD, Mokdad AH. Diagnosed and Undiagnosed Diabetes Prevalence by County in the U.S., 1999-2012. Diabetes Care. 2016 Sep; 39(9):1556-1562. doi:10.2337/dc16-0678.
4. Lin X, Xu Y, Pan X, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. Sci Rep. 2020 Sep 8; 10(1):14790. doi:10.1038/s41598-020-71908-9.
5. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants.
6. Mota M, Popa SG, Mota E, et al. Prevalence of diabetes mellitus and prediabetes in the adult Romanian population: PREDATORR study. J Diabetes. 2016 May; 8(3):336-344. doi:10.1111/1753-0407.12297.
7. Ministerul Sănătății. Institutul Naţional de Sănătate Publică. Evidenţa evoluţiei diabetului zaharat în perioada 2012-2021 [Internet]. 2022 [cited 2025 Jun 25]. Available from:

https://insp.gov.ro/download/cnsisp/Fisiere-de-pe-site-CNSISP/diabet_zaharat/ Evidenta-Evolutiei-Diabetului-Zaharat-in-Perioada-2010_2021.pdf.
8. IDF Diabetes Atlas 6th edition [Internet]. 2014 [cited 2025 Jun 25]. Available from: https://diabetesatlas.org/resources/previous-editions/.
9. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet. 2023 Jul 15; 402(10397):203-234. doi:10.1016/S0140-6736(23)01301-6.
10. World Health Organization. Classification of diabetes mellitus [Internet]. 2019 [cited 2025 Jun 25]. Available from: https://iris.who.int/handle/10665/325182.
11. Chan JCN, Lim LL, Wareham NJ, et al. The Lancet Commission on diabetes: using data to transform diabetes care and patient lives. Lancet. 2021 Dec 19; 396(10267):2019-2082. doi:10.1016/S0140-6736(20)32374-6. Erratum in: Lancet. 2021 Dec 19; 396(10267):1978. doi:10.1016/S0140-6736(20)32679-9.
12. IDF Diabetes Atlas 10th edition [Internet]. 2021 [cited 2025 Jun 26]. Available from: https://diabetesatlas.org/resources/previous-editions/.
13. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2022 Jan; 183:109119. doi:10.1016/j.diabres.2021.109119. Erratum in: Diabetes Res Clin Pract. 2023 Oct; 204:110945. doi:10.1016/j.diabres.2023.110945.
14. Ogle GD, Wang F, Haynes A, et al. Global type 1 diabetes prevalence, incidence, and mortality estimates 2025: Results from the International diabetes Federation Atlas, 11th Edition, and the T1D Index Version 3.0. Diabetes Res Clin Pract. 2025 Jul; 225:112277. doi:10.1016/j.diabres.2025.112277.
15. Ziegler AG, Kick K, Bonifacio E, et al. Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany. JAMA. 2020 Jan 28; 323(4):339-351. doi:10.1001/jama.2019.21565.
16. Bell KJ, Lain SJ. The Changing Epidemiology of Type 1 Diabetes: A Global Perspective. Diabetes Obes Metab. 2025 Jun 19;1-12. doi:10.1111/dom.16501.
17. Vlad A, Serban V, Timar R, Sima A, Botea V, Albai O, Timar B, Vlad M. Increased Incidence of Type 1 Diabetes during the COVID-19 Pandemic in Romanian Children. Medicina (Kaunas). 2021 Sep 16; 57(9):973. doi:10.3390/medicina57090973.
18. Bergman M, Manco M, Satman I, et al. International Diabetes Federation Position Statement on the 1-hour post-load plasma glucose for the diagnosis of intermediate hyperglycaemia and type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2024 Mar; 209:111589. doi:10.1016/j.diabres.2024.111589.
19. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020 Oct 17; 396(10258):1204-1222. doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
20. Dugani SB, Wood-Wentz CM, Mielke MM, Bailey KR, Vella A. Assessment of Disparities in Diabetes Mortality in Adults in US Rural vs Nonrural Counties, 1999-2018. JAMA Netw Open. 2022 Sep 1; 5(9):e2232318. doi:10.1001/jamanetworkopen. 2022.32318.

Capitolul 36.2. Factori care influențează epidemiologia diabetului

Maria Moța, Adela Gabriela Ștefan

36.2.1. Factori care cresc incidența și prevalența diabetului zaharat

Factorii de risc ai diabetului zaharat (DZ) sunt multiplii, adeseori însă ei rămân neidentificați. Ei se pot împărți în factori nemodificabili (vârsta, predispoziția genetică, etnia, rasa, antecedentele familiale de DZ, DZ gestațional în antecedente, genul) și în factori de risc modificabili (supraponderea și obezitatea, obezitatea abdominală; elemente ale stilului de viață: alimentația nesănătoasă, sedentarismul, perturbări ale somnului, fumatul, consumul excesiv de alcool; factori socio-demografici: în afară de vârstă și gen, statusul marital, educația, accesul la servicii medicale, statutul de angajat; factori de mediu și ocupaționali: urban/rural, temperaturi extreme, regiuni geografice cu prevalență crescută - poluarea ambientală cu particule în suspensie, poluarea aerului din gospodării provenită din combustibili solizi; asocierea cu alte afecțiuni: prediabet, hipertensiune arterială, BCV, sindromul ovarului polichistic, dislipidemie, MASLD, istoric de boli pancreatice, boală periodontală, HIV, DZ post transplant; DZ secundar unor medicamente: corticoizi, statine, inhibitori PCSK-9, diuretice tiazidice, medicamente antipsihotice de generația a doua, terapie antiretrovirală pentru HIV etc.).[1]

Obezitatea este cel mai important și semnificativ factor de risc în apariția și progresia DZ de tip 2 la toate grupele de vârstă. Obezitatea și DZ sunt boli cronice în creștere la nivel global, fiind o legătura mecanicistă între cele două afecțiuni; prevenția și tratamentul obezității poate duce la prevenția sau remisia DZ tip 2. Numeroase studii au demonstrat o relație cauză-efect între obezitate și DZ tip 2; termenul de „Diabezity" evidențiază faptul că majoritatea persoanelor cu DZ sunt sau au fost obeze sau supraponderale. Deși DZ tip 2 este influențat de predispoziția genetică, rasă și etnie, factori de risc nemodificabili, acesta poate fi prevenit prin abordarea factorilor de risc modificabili, cum ar fi obezitatea.[2]

Prediabetul este un factor de risc crescut pentru apariția DZ, de aceea se recomandă scădere în greutate, exercițiu fizic regulat, alimentație sănătoasă, inclusiv reducerea ingestiei de hidrați de carbon rafinați, supraveghere permanentă; aceasta necesită, sisteme de sănătate care să faciliteze contactul regulat cu furnizorii de asistență medicală primară, screening-ul periodic, accesul la alimente sănătoase, baze sportive și intervenții farmacologice, precum și monitorizarea și urmărirea acestor pacienți, pentru a se asigura respectarea recomandărilor și ajustarea acestora, în funcție de evoluție. ADA recomandă ca persoanele cu prediabet să scadă în greutate cel puțin 5-7%, pentru a preveni DZ.[3,4]

Vârsta este un alt factor de risc major pentru DZ. Îmbătrânirea populației, prin creșterea speranței de viață, contribuie la creșterea prevalenței și incidenței DZ, cu o proporție tot mai mare de persoane cu DZ cu vârsta peste 60 de ani. Prevalența estimată a DZ a fost cea mai mică în rândul adulților cu vârsta de 20-24 de ani (1,9% în 2024) și a crescut progresiv cu vârsta, fiind cea mai mare în rândul adulților cu vârsta de 75-79 de ani, cu o prevalență estimată de 24,8% în 2024.[5]

În 2023 s-a publicat, în revista Lancet, o analiză a DZ în 204 țări și teritorii, pe 25 de grupe de vârstă, pentru bărbați și femei, separat și combinat, datele fiind foarte asemănătoare cu cele din Atlasul IDF-2025.[6] La nivel global, prevalența totală a DZ a depășit 20% în fiecare grupă de vârstă între 65-95 de ani, dar a fost mai mică de 1% în grupele de vârstă mai tinere de 20 de ani. Prevalența DZ a atins un vârf (24,4%) între 75-79 de ani; în această grupă de vârstă, prevalența a fost cea mai mare în Africa de Nord și Orientul Mijlociu, atingând 39,4%, iar cea mai mică a fost în Europa Centrală, Europa de Est și Asia Centrală (19,8%).[6] La nivel regional, Oceania a avut cea mai mare prevalență totală a DZ din lume, la persoanele de 75-79 de ani (43,0%). Cea mai mare prevalență la nivel de țară, la persoanele de 75-79 de ani a fost în Qatar (76,1%). La persoanele cu vârsta cuprinsă între 30 și 34 de ani, zece țări și

teritorii, toate din Oceania, au avut o prevalență a DZ care a depășit 10%, atingând în Insulele Marshall 19,5%.[6]

Genul: prevalența DZ estimată, la femei și bărbați cu vârste cuprinse între 20-79 de ani este, la nivel global, mai mare la bărbați, dar cu diferențe relativ mari în diferite zone, teritorii, țări, în funcție de factorii locali, ușor crescută la bărbați (11,3% față de 10,9%). În 2024, IDF a estimat că sunt cu 9,8 milioane mai mulți bărbați decât femei cu DZ la nivel global.[5]

La nivel regional, prevalența DZ la bărbați, standardizată în funcție de vârstă, a fost de 1,40 ori mai mare decât la femei în Africa centrală Sub sahariană, dar prevalența în rândul femeilor a fost cu peste 10% mai mare decât la bărbați în America centrală Latină, Africa de Sud Sub sahariană și Caraibe.[6]

În 64 de țări și teritorii (31,4%), din cele 204 studiate, prevalența DZ standardizată în funcție de vârstă a fost mai mică la bărbați decât la femei.[6] Din cele 140 țări și teritorii (68,6%) în care DZ era mai frecvent la bărbați decât la femei, în trei țări (Angola, Uganda și Gabon), prevalența DZ la bărbați a fost cu peste 50% mai mare decât la femei.[6]

O altă publicație în revista Lancet, care a analizat date din peste 1100 de studii din 175 de țări, care acoperă 98% din populația lumii, a prezentat prevalența DZ, standardizată, în funcție de vârstă, în anul 2022: 13,9% (12,3–15,8) pentru femei și 14,3% (12,5–16,4) pentru bărbați.[3]

În România, studiul PREDATORR a arătat că sexul masculin, supraponderea, obezitatea generală și abdominală, hipertrigliceridemia, statutul de văduv/văduvă și antecedentele familiale de DZ au fost predictori independenți pentru prezența DZ; prediabetul a fost asociat independent cu supraponderea, obezitatea generală și abdominală și un nivel scăzut de educație. Celibatul a fost un factor protector independent pentru prediabet, iar renunțarea la fumat a fost un factor protector independent pentru DZ.[7]

Mediul unde locuiesc (urban/rural): DZ apare mai frecvent în mediul urban, comparativ cu mediul rural. În 2024, un număr de 399,6 milioane de pacienți aveau DZ în mediul urban (prevalența 12,7%) și 189,1 milioane în mediul rural (prevalența 8,8%).[2] Date din studiile clinice, însă, privind prevalența comparativă a DZ în mediul urban și rural ne arată multitudinea de factori ce pot interveni în creșterea sau în scăderea prevalenței DZ, în urma ajustării pentru numeroși factori, cum ar fi: caracteristici sociodemografice și statusul obezității, ajustarea în funcție de vârstă, sex, rasă și etnie, ajustări suplimentare în funcție de educație, venit, stare maritală, acces la serviciile medicale etc. Astfel, un studiu efectuat în SUA, în 2023, în 41 de state, a relevat o prevalență a DZ în mediul rural mai mare, de 14,3% (8,4% în Colorado - 21,3% în North Carolina), iar în mediul urban prevalența DZ a fost de 11,2%, oscilând între 6,9% în Colorado și 15,5% în West Virginia. După multiple ajustări, OR au rămas semnificative și mai mari de 1 pentru 2 state (North Carolina și Oregon).[8]

DZ în țările cu venituri mici, mijlocii și mari: din 1990, cea mai mare creștere a prevalenței DZ a avut loc în țările cu venituri mici și medii.[3] Prevalența DZ crește mai rapid în țările cu venituri mici și medii decât în țările cu venituri ridicate.[9] În 2004, un procent de 81% din adulții cu DZ locuiau în țări cu venituri mici și mijlocii.[5,6] În țările cu asigurare medicală universală și acces la asistență medicală primară, persoanele cu risc crescut de DZ pot fi identificate din timp și sfătuite să adopte modificări ale dietei și stilului de viață pentru prevenirea/întârzierea apariției DZ.[3]

Predispoziția genetică: joacă un rol semnificativ în apariția DZ, atât de tip 1, cât și de tip 2. Antecedentele heredo-colaterale pozitive, în special la rudele de gradul întâi, sunt un indicator puternic al riscului de apariție a DZ. Spre deosebire de tipurile moștenite monogenice, care se transmit într-un model simplu, DZ de tip 2 este o boală multifactorială cu o etiologie complexă, în care mai mulți factori genetici, epigenetici și de mediu interferă și duc la apariția bolii. În secolul XXI, progresele tehnologice au condus la identificarea variantelor genetice asociate cu DZ; aceste variante pot explica doar o mică parte din ereditabilitatea totală a afecțiunii. Pe lângă variabilele genetice, datele sistemice din alte domenii transomice (epigenomica, transcriptomica, proteomica, metabolomica, metagenomica), vor

contribui la o mai bună înțelegere a factorilor genetici determinanți în progresia unor boli metabolice, cum ar fi DZ. Dezvoltările tehnologice, computaționale și colaborative continuă să descopere noi factori genetici de risc pentru DZ. În plus, schimbările în modelele comportamentale, cum ar fi stilul de viață nesănătos, pot contribui la patogeneza DZ. DZ tip 1 reprezintă 5-10% dintre persoanele diagnosticate cu DZ și 80-90% din cazurile de DZ la copii și adolescenți.[10]

Studiile familiale și pe gemeni au raportat o ereditate de 20-80% în DZ. Rudele de gradul întâi ale persoanelor cu DZ tip 2 au o probabilitate de trei ori mai mare de a dezvolta boala decât persoanele fără antecedente familiale pozitive. Studii multiple privind concordanța gemelară în DZ de tip 2 au constatat că gemenii monozigoți au avut o rată de concordanță mai mare decât gemenii dizigoți, ceea ce indică faptul că afecțiunea are o componentă genetică semnificativă. Pentru DZ tip 1, gemenii monozigoți au o rată de concordanță de 40-50% în studiile populaționale pe gemeni.[10]

Mulți ani a dominat paradigma că atât DZ, cât și obezitatea (Diabezity), s-ar datora predispoziției genetice (ar explica diferențele etnice) și interacțiunii factorilor de mediu cu genele. În ultimii ani, însă, se acordă o atenție substanțială căilor epigenetice, rolului factorilor intrauterini (inclusiv alimentația viitoarei mame, controlul glicemic al mamei), compoziției corporale la naștere a nou născutului și evenimentelor din viața timpurie, toate acestea putând influența apariția DZ tip 2 și a obezității.[11-14]

Modificările stilului de viață, factorii de mediu și DZ: schimbările majore în stilul de viață al populației (scăderea activității fizice, alimentația nesănătoasă, lipsa gestionării stresului, alterarea tiparelor de somn, fumatul, consumul excesiv de alcool) cresc riscul de DZ, în special de DZ tip 2; activitatea fizică moderată (mersul pe jos, pe bicicletă, înotul, grădinăritul, treburile casnice obișnuite) efectuată în mod regulat, s-a dovedit a fi o metodă eficientă de reducere, pe termen lung, a riscului de DZ.[10] Respectarea unei diete sănătoase, combinată cu exerciții fizice adecvate, este puternic legată de o incidență mai mică a DZ.[9,15] Se recomandă scăderea consumului de grăsimi saturate, în favoarea celor nesaturate (mononesaturate și polinesaturate, forma cis), ce au efecte favorabile asupra lipidelor sanguine și sistemului cardiovascular. Surse sănătoase de grăsimi: uleiul de măsline, floarea-soarelui, ricin, șofran, semințe de bumbac, avocado, nuci, migdale, arahide, semințe de in, semințe de dovleac; peștele gras (somonul, macroul, sardinele, tonul, codul) se recomandă, pentru conținutul lor în acizi grași omega 3 (acidul eicosapentaenoic-EPA și acidul docosahexaenoic-DHA). Prestigioasa revistă Lancet, a publicat în 2023 o amplă analiză a factorilor de risc pentru DZ, analizând date în dinamică, din 204 de țări, menționând ca fiind diabetogene: dieta săracă în fructe, în legume, în cereale integrale, în fibre alimentare, dieta bogată în carne roșie, în carne procesată, consumul de băuturi îndulcite cu zahăr.[6] O modalitate simplă, care poate ajuta în alegerile alimentare sănătoase și consumul de porții adecvate este să se împartă farfuria astfel: jumătate fructe și legume fără amidon, un sfert cereale integrale, un sfert alimente bogate în proteine (leguminoase, pește, carne slabă).[4]

Factorii de mediu influențează semnificativ atât apariția, cât și managementul DZ, cuprind: poluarea aerului (incluzând poluarea aerului casnic), solului și a apei, accesul la alimente sănătoase, mediul construit (accesibilitatea pietonală, spațiile verzi, acces la diverse facilități) și factori socio-economici. Temperaturile extreme favorizează apariția DZ tip 1.[6]

36.2.2. Creșterea numărului de pacienți cu diabet zaharat

Principalele cauze ce au dus la creșterea numărului de pacienți cu DZ: creșterea incidenței DZ, scăderea mortalității prin DZ, datorită creșterii calității îngrijirii acestor pacienți, creșterea prevalenței DZ, creșterea populației, cu creșterea numărului de persoane peste 60 de ani, modificările în stilul de viață al populației lumii, cu creșterea alarmantă a supraponderii și obezității, etc.[1-6]

Bibliografie:

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1; 48(1 Suppl 1):S27-S49. doi:10.2337/dc25-S002.
2. Chandrasekaran P, Weiskirchen R. The Role of Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus-An Overview. Int J Mol Sci. 2024 Feb 4; 25(3):1882. doi:10.3390/ijms25031882.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. Lancet. 2024 Nov 23; 404(10467):2077-2093. doi:10.1016/S0140-6736(24)02317-1.
4. Mayo Clinic. Diabetes prevention: 5 tips for taking control [Internet]. 2025 [cited 2025 Jun 27]. Available from: https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/type-2-diabetes/in-depth/diabetes-prevention/art-20047639.
5. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 11th edition [Internet]. 2025 [cited 2025 Jun 15]. Available from: https://diabetesatlas.org/media/uploads/sites/3/2025/04/IDF_Atlas_11th_Edition_2025.pdf.
6. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet. 2023 Jul 15; 402(10397):203-234. doi:10.1016/S0140-6736(23)01301-6.
7. Mota M, Popa SG, Mota E, et al. Prevalence of diabetes mellitus and prediabetes in the adult Romanian population: PREDATORR study. J Diabetes. 2016 May; 8(3):336-344. doi:10.1111/1753-0407.12297.
8. Khavjou O, Tayebali Z, Cho P, Myers K, Zhang P. Rural-Urban Disparities in State-Level Diabetes Prevalence Among US Adults, 2021. Prev Chronic Dis. 2025 Jan 16; 22:E05. doi:10.5888/pcd22.240199.
9. World Health Organization. Diabetes [Internet]. 2025 [cited 2025 Jun 26]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes.
10. Goyal S, Rani J, Bhat MA, Vanita V. Genetics of diabetes. World J Diabetes. 2023 Jun 15; 14(6):656-679. doi:10.4239/wjd.v14.i6.656.
11. Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 Jan; 2(1):56-64. doi:10.1016/S2213-8587(13)70112-8.
12. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. Nat Rev Endocrinol. 2011 Nov 8; 8(4):228-236. doi:10.1038/nrendo.2011.183.
13. Nanditha A, Ma RC, Ramachandran A, Snehalatha C, Chan JC, Chia KS, Shaw JE, Zimmet PZ. Diabetes in Asia and the Pacific: Implications for the Global Epidemic. Diabetes Care. 2016 Mar; 39(3):472-485. doi:10.2337/dc15-1536.
14. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. N Engl J Med. 2008 Jul 3; 359(1):61-73. doi:10.1056/NEJMra0708473.
15. Barnard RJ, Jung T, Inkeles SB. Diet and exercise in the treatment of NIDDM. The need for early emphasis. Diabetes Care. 1994 Dec; 17(12):1469-1472. doi:10.2337/diacare.17.12.1469.

Capitolul 36.3. Predicții de viitor

Maria Moța, Adela Gabriela Ștefan

Diabetul zaharat (DZ) este o problemă de sănătate globală, care nu respectă frontierele, clasele sociale, vârsta, sexul, prevalența lui fiind în continuă creștere, chiar dacă au apărut țări care declară scăderea incidenței acestuia în ultimii ani. Nicio țară nu este imună de diabet și se așteaptă ca epidemia să continue, copleșind sistemele de asistență medicală.

36.3.1. Predicții legate de evoluția epidemiei de diabet zaharat

Începând cu anul 2000, Federația Internațională de Diabet (International Diabetes Federation - IDF) a publicat 11 ediții ale Atlasului IDF, prezentând o estimare a numărului de pacienți cu DZ, dar și predicția evoluției DZ pentru viitor, predicții care au fost aproape permanent depășite (Tabel 36.3.1.).[1] Încă din anul 2016, Zimmet și Alberti au declarat că „DZ ar putea fi, împreună cu obezitatea, cea mai mare epidemie, a unei boli cronice din istoria existenței umane”.[2]

Principalele cauze ale creșterii prevalenței DZ: creșterea numărului de cazuri noi (îmbătrânirea populației, creșterea prevalenței obezității, stilul de viață nesănătos, dar și apariția tot mai frecventă a DZ de tip 2 la copii și tineri), dar și creșterea duratei de supraviețuire la persoanele cu DZ.[3,4]

Epidemia de DZ este dată, în principal, de DZ tip 2, dar și de DZ tip 1, care a prezentat o creștere a incidenței și prevalenței în ultimii ani, alături de creșterea necontrolată și frecvent nediagnosticată a DZ gestațional.

Prevalența DZ, raportată în studiile epidemiologice din întreaga lume variază, datorită: metodologiei utilizate pentru selectarea subiecților (întreaga populație sau populația adultă sau numai femei sau barbați sau o anumită grupă de vârstă sau subiecți cu risc diferit sau cu o anumită patologie sau anumite rase/etnii sau anumite zone geografice etc.), diferitelor criterii de diagnostic (din anumite perioade), frecvenței factorilor de risc pentru DZ (obezitate, activitate fizică, obiceiuri alimentare, fumat, rasă, etnie, vârstă, sex, greutate, dezvoltare socio-economică) în populațiile incluse etc. În multe zone nu există încă studii epidemiologice și raportarea prevalenței se face din registre, subestimând prevalența reală (prin lipsa cazurilor nediagnosticate) sau prin chestionarea subiecților (date neverificate) etc.[5,6]

Datele din Atlas IDF, toate edițiile, provin din studii epidemiologice naționale, regionale, internaționale, din registre de diabet solide, studii naționale privind sănătatea, alte rapoarte oficiale sau publicații emise de un organism de reglementare din domeniul sănătății; aproximativ 30% din țările sau teritoriile cu un număr de locuitori > 50.000, în ediția 11 a atlasului IDF (62 de țări din 215) nu au avut date solide, legate de prevalența DZ, făcându-se extrapolări la țările din jur, cu etnie și limbă asemănătoare, venit național brut pe cap de locuitor (world bank income) asemănător etc.

Tabel 36.3.1. Numărul global de pacienți cu DZ și predicții de viitor

Atlas IDF-anul	Pacienti cu DZ (milioane)	Predicție pentru anul	Anul predicției (milioane)	Observații
1. 2000	151	-	-	-
2. 2003	194	2025	- 2003 (333)	Predicție depășită din 2011
3. 2007	246	-	-	-
4. 2009	285	2030	-2009 (438)	Predicție depășită din 2019
5. 2011	366	2030	-2011 (552)	Predicție depășită din 2021
6. 2013	382	2035	-2013 (592)	Predicție atinsă din 2024
7. 2015	415	2040	-2015 (642)	
8. 2017	425	2045	-2017 (629)	
9. 2019	463	2030	-2019 (578)	Predicție depășită din 2024

		2045	-2019 (700)	
10. 2021	537	2030 2045	-2021 (643) -2021 (783)	
11. 2024	589	2050	-2024 (853)	
Creșterile numărului de pacienți se datorează creșterii incidenței și prevalenței DZ, prin modificarea factorilor de risc, în principal, dar și creșterii populației, scăderii mortalității.				

S-au inclus numai publicațiile analizate riguros, „peer-reviewed", date care au fost analizate de experți în statistică. Proiecțiile pentru viitor au fost calculate folosind predicțiile Națiunilor Unite (United Nations-UN) privind dinamica populației și gradul de urbanizare, luând în considerare doar modificările distribuției pe vârstă, sex și raportul de reședință urban/rural, dar și datele epidemiologice anterioare privind perturbările glicemiei și factorii de risc. Nu s-a luat în calcul și creșterea prevalenței obezității, care ar putea crește semnificativ numărul persoanelor cu DZ1.[1] Pentru a se putea compara prevalențele între diverse țări, acestea au fost standardizate în funcție de vârstă, raportat la structura populației mondiale (furnizată de UN), eliminând efectul diferențelor în structura de vârstă dintre țări.

Prevalența DZ, standardizată în funcție de vârstă, în 2050, a fost estimată folosind structura globală de vârstă proiectată de UN pentru 2050.[1] S-a estimat numărul de pacienţi cu DZ la nivel global și la nivelul fiecărei regiuni IDF, estimându-se și evoluția în următorii 25 de ani (până în 2050); prevalența estimată a DZ va crește în următorii 25 de ani la persoanele în vârstă de 20-79 de ani în toate zonele, cel mai mult în zona IDF-AFR și cel mai puțin în zona IDF-EUR (Tabel 36.3.2).[1]

Regiunea IDF-AFR are în prezent cele mai mici estimări standardizate în funcție de vârstă ale prevalenței (5,0% în 2024 și 5,9% în 2050), ceea ce poate fi atribuit în parte nivelurilor scăzute de urbanizare și prevalenței scăzute a supraponderii și obezității (Tabel 36.3.2.).

Tabel 36.3.2. Prevalența DZ, standardizată la vârstă, în ordine descrescătoare, numărul de adulți (20-79 ani) în regiunile IDF și global, în 2024 și 2050

Regiune IDF	2024			2050			
	Prevalență standardizată la vârstă (%)	Prevalența DZ (%)	Nr. persoane cu DZ (milioane)	% creștere în 2050	Prevalență standardizată la vârstă (%)	Prevalența DZ (%)	Nr. persoane cu DZ (milioane)
1.MENA	19,9	17,6	84,7	↑92%	22,8	21,0	162,6
2.NAC	13,8	15,1	56,2	↑21%	15,3	16,4	68,1
3.WP	11,1	12,4	215,4	↑18%	12,8	14,7	253,8
4.SEA	10,8	9,7	106,9	↑72%	13,0	13,2	184,5
5.SACA	10,1	10.0	35,4	↑45%	11,5	12,3	51,5
6.EUR	8,0	9,8	65,6	↑10%	9,4	11,0	72,4
7.AFR	5,0	4,2	24,6	↑142%	5,9	5,0	59,5
GLOBAL	11,1	11,1	588,7	↑ 45%	13,0	13,0	852,5

36.3.2. Țările cu cea mai mare prevalență, standardizată la vârstă, din lume și cu cel mai mare număr de pacienți, în 2024 și 2050

În anul 2024, cea mai mare prevalență din lume, standardizată la vârstă, a fost înregistrată în Pakistan (31,4%), urmat de Insulele Marshall, Kuwait, Samoa (25,7-25,4%), Qatar, Kiribati, Arabia Saudită (24,6-23,1%), Polinezia Franceză, Egipt, Bahrain (22,8-22,1%); se preconizează că toate aceste țări și teritorii se vor menține în primele 10 ca prevalență a DZ, în toate prevalența DZ va crește, atingând 34,2% în Pakistan, care se menține pe locul 1, până la 23,9% Polinezia Franceză, care va

ocupa locul 10 în 2050.[1] Când se analizează însă numărul de pacienți în fiecare țară, teritoriu, regiune, în afară de prevalență este important și numărul de locuitori și împărțirea lor pe grupe de vârstă; IDF a evaluat astfel primele 10 țări sau teritorii, după numărul de adulți cu DZ, cu vârsta cuprinsă între 20-79 de ani, în anul 2024 și 2050. Pe primul loc se află China, cu 148,0 milioane, urmată de India, cu 89,8 milioane, SUA 38,5 milioane, Pakistan 34,5 milioane, apoi Indonezia, Brazilia, Bangladesh (20,4-13,9 milioane), Mexic, Egipt, Japonia (13,6-10,8 milioane); în 2050 toate zonele menționate mai sus se mențin în primele 10 locuri, în toate se înregistrează o creștere a numărului de pacienți, China se menține pe primul loc, cu 168,3 milioane, India pe locul 2, cu 156,7 milioane, dar Pakistanul depășește SUA, trecând pe locul 3.[1]

Se estimează că 95% din creșterea numărului de persoane cu DZ până în 2050 va avea loc în țările cu venituri mici și medii, unde se așteaptă o creștere a populației mai mare decât în țările cu venituri mari (Tabel 36.3.3.).[1,7] Banca Mondială împarte economiile lumii în 3 grupe mari de venituri: scăzute, medii și ridicate. România este încadrată la țările cu venituri mari. PIB-ul (produsul intern brut) este un indicator al situației economice a unei națiuni.[1]

O altă analiză, publicată în prestigioasa revistă Lancet, în 2023, preconizează că prevalența globală a DZ, standardizată în funcție de vârstă, va crește cu 59,7%, de la 6,1% la 9,8%, între 2021 și 2050, rezultând 1,31 miliarde de pacienți cu DZ, majoritatea având DZ de tip 2. Din această creștere, 49,6% este determinată de trendul obezității, iar restul de 50,4% este determinată de schimbările demografice.[8]

Tabel 36.3.3. Numărul de adulți (20-79 ani) cu DZ și prevalența DZ pentru țările grupate conform clasificării Băncii Mondiale, în 2024 și 2050

Clasificare Banca mondială, dupa venituri	Nr. pacienți (milioane) cu DZ și prevalența (%)		Prevalența DZ (%), standardizată, după vârstă	
	2024	2050	2024	2050
La nivel global	588,7 (11,1)	852,5 (13,0)	13,0	13,0
Țări cu venituri mari (incluzând România)	114,1 (12,4)	126,5 (14,0)	11,5	12,0
Țări cu venituri mijlocii	452,9 (11,3)	674,8 (13,7)	11,5	13,5
Țări cu venituri mici	21,8 (6,1)	51,2 (6,8)	7,5	8,2

Se preconizează că, în 89 (43,6%) de țări și teritorii, rata de prevalență a DZ, standardizată în funcție de vârstă, va depăși 10% și în 24 (11,8%) țări și teritorii va depăși 20% până în 2050. De asemenea, se preconizează că fiecare țară și teritoriu din trei regiuni (Oceania, Africa de Nord și Orientul Mijlociu, America Latină Centrală) va avea o rată de prevalență a DZ ce va depăși 10% până în 2050. Mai mult, în 13 din 18 țări și teritorii din Oceania, 10 din 21 de țări din Africa de Nord și Orientul Mijlociu și 1 țară din Caraibe, prevalența DZ va fi mai mare de 20% până în 2050.[8] Nu există țări și teritorii în care să se preconizeze că ratele de prevalență a DZ vor scădea. [8] Creșterea prevalenței DZ variază în funcție de regiune: de la 82,7% în Africa de Nord și Orientul Mijlociu la 30,3% în regiunile cu venituri ridicate. Prevalența DZ de tip 2, standardizată în funcție de vârstă, va crește cu peste 70% în regiunile: Africa de Nord și Orientul Mijlociu (82,7%), Asia de Est (80,1%), Africa Centrală Subsahariană (79,9%), Africa de Sud Subsahariană (74,7%), America Latină Centrală (74,7%) și Australasia (71,9%).[8] Se preconizează că prevalența DZ de tip 2, standardizată în funcție de vârstă, va crește cu peste 100% în 11 țări din trei regiuni: din Africa de Nord și Orientul Mijlociu, din estul Africii Subsahariane și din sudul Africii Subsahariane.[8]

Majoritatea datelor din studiile clinice legate de epidemiologia DZ nu au separat DZ de tip 1 și de tip 2 la adulți, deoarece diferențierea acestor afecțiuni poate fi dificilă la adulți, unde ar fi necesare

mai multe investigații.[9-11] Se preconizează că prevalența globală, standardizată în funcție de vârstă, a DZ de tip 1 va crește cu 23,9%, de la 200%000 în 2021 la 300%000 în 2050.[1]

Prin metode statistice moderne s-a putut estima durata de supraviețuire a unei persoane cu DZ tip 1, cu debut în anul 2024, la vârsta de 10 ani; aceasta variază între mai puțin de 6 ani (Africa Subsahariană) și poate depăși 66 de ani în țările cu venituri mari. În majoritatea țărilor din Europa (inclusiv în Romania) speranța de viață a acestor copii este de a atinge vârsta de 55-69 de ani, mai mare în Franța și țările nordice, unde se poate depăși vârsta de 70 de ani.[1]

36.3.3. Date actualizate privind prediabetul și previziuni pentru 2050

Prediabetul este asociat cu risc crescut de evoluție către DZ, evenimente cardiovasculare, mortalitate. Apariția DZ poate fi prevenită sau amânată prin intervenții terapeutice: modificarea intensivă a stilului de viață sau metformin, automonitorizare permanentă, sprijin motivațional. Fără intervenție terapeutică, peste 10% dintre pacienții cu prediabet vor progresa anual către DZ.[12] Mai multe studii au folosit „Machine Learning" pentru prezicerea riscului de tranziție de la prediabet la DZ, elaborând modele care permit identificarea timpurie a persoanelor cu prediabet care prezintă risc crescut de a dezvolta DZ tip 2. În studiul citat au fost studiați 13.943 indivizi.[13]

IDF remarcă procente mari atât ale scăderii toleranței la glucoză (Impaired Glucose Tolerance-IGT), cât și ale alterării glicemiei a jeun (Impaired Fasting Glycemia-IFG) (Tabel 36.3.4.).[1]

Există o nevoie urgentă de a aborda rolul factorilor de risc în creșterea prevalenței DZ de tip 2, în special a obezității. Fără abordări noi și de anvergură care să vizeze nu doar factorii de risc, ci și barierele sociale și logistice care limitează accesul la tratament și asistență medicală, DZ va continua să exercite efecte din ce în ce mai negative asupra calității vieții indivizilor, sănătății populațiilor și forței economiilor globale în deceniile următoare.[8] Din datele prezentate este tot mai evident că studiile epidemiologice sunt necesare, oferind cele mai precise date; pentru a evalua numărul de pacienți dintr-o anumită zonă geografică, e nevoie să cunoaștem structura populației, pe grupe de vârstă, gen, mediu de domiciliu (urban/rural) din acea zonă, deci un recensământ al populației, relativ recent, va duce la date apropiate de cele reale; în România, există din 2021 datele ultimului recensământ, așa încât, actualul studiu epidemiologic, în plină desfășurare - PREDATORR NEXT, ne va oferi date solide pentru această perioadă; se vor putea face și previziuni, având datele din studiul PREDATORR, derulat în România, în perioada 2012-2014.[4]

Tabel 36.3.4. Prediabetul (IGT și IGF) la nivel global și în fiecare regiune IDF (prevalență standardizată la vârstă și număr de pacienți) în 2024/previziuni 2050[1]

	2024				2050			
Regiune IDF	Prev. standard. la vârstă		Număr de pacienți (milioane)		Prev. standard. la vârstă		Număr de pacienți (milioane)	
	IGT	IFG	IGT	IFG	IGT	IFG	IGT	IFG
1.SEA	13,8	12,2	145,7	129,4	14,6	12,8	204,9	180,9
2.WP	13,5	8,6	251,3	159,5	14,3	9,2	267,8	171,1
3.NAC	11,6	13,6	46,6	53,0	12,6	14,3	55,3	61,6
4.AFR	11,5	6,6	56,8	37,6	13,7	7,4	135,1	88,1
5.SACA	11,0	9,2	38,7	32,2	11,9	10,0	51,9	43,2
6.MENA	11,0	8,0	49,7	36,2	11,6	8,4	85,3	62,2
7.EUR	5,9	5,3	45,9	39,7	6,2	5,7	46,2	40,4
GLOBAL	12,0	9,2	634,8	487,7	12,9	9,8	846,5	647,5

Bibliografie:

1. IDF Diabetes Atlas 11th edition [Internet]. 2025 [cited 2025 Jun 30]. Available from: ttps://diabetesatlas.org/media/uploads/sites/3/2025/04/IDF_Atlas_11th_Edition _2025.pdf.

2. Zimmet PZ, Alberti KG. Epidemiology of Diabetes-Status of a Pandemic and Issues Around Metabolic Surgery. Diabetes Care. 2016 Jun;39(6):878-883. doi: 10.2337/dc16-0273.
3. Sandu MM, Protasiewicz DC, Moța M et al. Data Regarding the Prevalence and Incidence of Diabetes Mellitus and Prediabetes. Rom J Diabetes Nutr Metab Dis 2016; 23: 95–103.
4. Mota M, Popa SG, Mota E, et al. Prevalence of diabetes mellitus and prediabetes in the adult Romanian population: PREDATORR study. J Diabetes. 2016 May; 8(3):336-344. doi:10.1111/1753-0407.12297.
5. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 7th edition [Internet]. 2014 [cited 2025 Jun 30]. Available from: https://diabetesatlas.org/resources/previous-editions/.
6. Qiao Q, Williams DE, Imperatore G et al. Epidemiology and geography of type 2 diabetes mellitus. In: International Textbook of Diabetes Mellitus, Fourth Edition. DeFronzo RA, Ferrannini E, Zimmet P, Alberti G (eds). John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2015: 29–51. Qiao Q, Williams DE, Imperatore G et al. Epidemiology and geography of type 2 diabetes mellitus. In: DeFronzo RA, Ferrannini E, Zimmet P, Alberti G, editors. International Textbook of Diabetes Mellitus, Fourth Edition. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015. p. 29–51
7. World Health Organization. Diabetes [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 2]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes.
8. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet. 2023 Jul 15; 402(10397):203-234. doi:10.1016/S0140-6736(23)01301-6.
9. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. Lancet. 2024 Nov 23; 404(10467):2077-2093. doi:10.1016/S0140-6736(24)02317-1.
10. Tomic D, Harding JL, Jenkins AJ, Shaw JE, Magliano DJ. The epidemiology of type 1 diabetes mellitus in older adults. Nat Rev Endocrinol. 2025 Feb; 21(2):92-104. doi:10.1038/s41574-024-01046-z.
11. Leslie RD, Evans-Molina C, Freund-Brown J, et al. Adult-Onset Type 1 Diabetes: Current Understanding and Challenges. Diabetes Care. 2021 Nov; 44(11):2449-2456. doi:10.2337/dc21-0770.
12. Echouffo-Tcheugui JB, Perreault L, Ji L, Dagogo-Jack S. Diagnosis and Management of Prediabetes: A Review. JAMA. 2023 Apr 11; 329(14):1206-1216. doi:10.1001/jama.2023.4063.
13. Zueger T, Schallmoser S, Kraus M, Saar-Tsechansky M, Feuerriegel S, Stettler C. Machine Learning for Predicting the Risk of Transition from Prediabetes to Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2022 Nov; 24(11):842-847. doi:10.1089/dia.2022.0210.

Secțiunea 37. Boli Metabolice

Capitolul 37.1. Sindromul metabolic

Mariana Cornelia Tilinca

37.1.1. Definiție

Sindromul metabolic (SM) este o constelație de tulburări metabolice interdependente, printre care obezitatea abdominală, insulinorezistența, hipertensiunea arterială și anomalii ale lipidelor serice (hipertrigliceridemie și HDL-colesterol redus), toate contribuind la riscul cardiometabolic.[1]

Prima definiție consensuală a SM a fost realizată în 1998 de către Organizația Mondială a Sănătății. Conform acesteia, diagnosticul necesita prezența rezistenței la insulină sau a unor condiții echivalente, precum glicemia bazală modificată, toleranța alterată la glucoză sau diabetul zaharat (DZ) tip 2 ca elemente esențiale, împreună cu cel puțin doi dintre următorii parametri: tensiunea arterială crescută, dislipidemie (hipertrigliceridemie și/sau HDLc scăzut), obezitate abdominală (raportul talie/șold, IMC) și microalbuminurie.

La scurt timp, Grupul European pentru Studiul Rezistenței la Insulină (EGIR), a decis excluderea microalbuminuriei ca element component al SM și a stabilit că hiperinsulinemia este esențială pentru diagnostic. În plus, circumferința taliei și nu IMC-ul, a fost considerată indicatorul principal în evaluarea obezității.

În 2001, Programul Național pentru Educația privind Colesterolul - Comisia pentru Tratamentul Adulților III (NCEP ATP III) a propus un nou set de criterii care includeau: circumferința taliei, lipidele sangvine, tensiunea arterială (TA) și glicemia a jeun. Această definiție nu consideră rezistența la insulină un criteriu obligatoriu de diagnostic.

Federația Internațională de Diabet (IDF) în 2005, a publicat noi criterii în încercarea de a defini SM cât mai clar și concis. Astfel, a introdus obezitatea abdominală ca o condiție obligatorie, cu accent pe măsurarea taliei ca metodă simplă și eficientă de screening. Acest aspect a fost adoptat în 2009 și de către Asociația Americană a Inimii/ Institutul Național pentru Inimă, Plămâni și Sânge (AHA/NHLBI).

Cele patru componente ale SM au fost identice în definiția AHA/NHLBI cu cele din IDF, singurul criteriu tratat diferit fiind obezitatea abdominală. IDF consideră circumferința abdominală (CA) un criteriu obligatoriu, cu praguri adaptate etnic, propunând pentru populația europeană valori CA ≥94 cm la bărbați și CA ≥80 cm la femei, în timp ce AHA/NHLBI adoptă pragurile din NCEP ATP III (CA ≥102 cm pentru bărbați și CA ≥88 cm pentru femei), fără a impune obligatoriu acest criteriu. În prezent, definițiile cele mai frecvent utilizate sunt NCEP ATP III și IDF.[2]

Tabelul 37.1.1.1 Definiția SM conform Federației Internaționale de Diabet (IDF)[3]

Conform IDF, o persoană este considerată cu SM dacă îndeplinește minimum 3 dintre cele 5 criterii:	
Obezitate centrală (în funcție de CA specifică fiecărei rase). Dacă IMC >27 kg/m^2, obezitatea abdominală poate fi confirmată, iar circumferința abdominală nu mai necesită măsurare.	
Nivel crescut al trigliceridelor	TG ≥150 mg/dL (1,7 mmol/L) *sau un tratament specific pentru dislipidemie*
Nivel redus al HDL-colesterolului	HDLc <40 mg/dL (1,03 mmol/L) la bărbați HDLc <50 mg/dL (1,29 mmol/L) la femei *Sau tratament specific pentru dislipidemie*
Tensiune arterială crescută	TA sistolică ≥130 sau TA diastolică ≥85 mmHg *sau tratament antihipertensiv sau HTA diagnosticată*
Valori crescute ale glicemiei	Glicemie a jeun ≥100 mg/dL (5,6 mmol/L) sau DZ tip 2 diagnosticat

	Dacă glicemia a jeun > 5,6 mmol/L sau 100 mg/dL, se recomandă TTGO (testul de toleranță la glucoză oral), însă nu este necesar pentru diagnosticul SM.

Tabelul 37.1.1.2 Definiția SM conform NCEP ATP III[4]

Conform NCEP ATP III, pentru SM trebuie să existe oricare 3 criterii dintre cele 5 enumerate mai jos:	
Obezitate centrală	CA >102 cm (bărbați), CA >88 cm (femei)
Nivel crescut al trigliceridelor	TG ≥150 mg/dL (1,7 mmol/L) *sau un tratament specific pentru dislipidemie*
Nivel redus al HDL-colesterolului	HDLc <40 mg/dL (1,03 mmol/L) la bărbați HDLc <50 mg/dL (1,29 mmol/L) la femei Sau tratament specific pentru dislipidemie
Tensiune arterială crescută	TA sistolică ≥130 mmHg sau TA diastolică ≥85 mmHg *sau tratament specific antihipertensiv*
Valori crescute ale glicemiei a jeun	Glicemie a jeun ≥ 100 mg/dL (5,6 mmol/L) *sau tratament specific*

În prezent, studiul intens al SM i-a determinat pe cercetători să propună noi criterii de diagnostic și definire, care includ și factori suplimentari precum hiperuricemia. Totuși, nu este clar încă, dacă integrarea unor noi factori de risc metabolici ar putea să identifice un număr mai mare de pacienți aflați la risc sau să determine o mai bună orientare a deciziilor terapeutice.

37.1.2. Epidemiologie

Epidemiologia SM variază la nivel global, prevalența acestuia fiind adesea aliniată cu cea a obezității. Aceasta prezintă variații largi în funcție de vârstă, sex, etnie și criteriile utilizate pentru diagnostic. În Statele Unite ale Americii, SM afectează circa 1/5 din populație, iar în Europa prevalența este estimată la 25-31,5%. Asia de Sud-Est înregistrează o prevalență mai redusă, dar tendința este de creștere rapidă, asemănătoare cu cea din țările occidentale.

La nivel global, studiile au demonstrat faptul că prevalența crește odată cu vârsta, este mai ridicată în mediul urban comparativ cu cel rural și în general este mai mare la populația de sex feminin comparativ cu cea de sex masculin. Cele mai ridicate valori se întâlnesc în regiunea Mediteraneană de Est (34,6%) și în America (33,4%), conform definiției IDF, iar cele mai scăzute rate au fost observate în Africa (23,1%). Aceste date evidențiază o creștere continuă a prevalenței SM la nivel mondial, precum și diferențe geografice importante, subliniind necesitatea unor intervenții preventive și terapeutice adaptate particularităților regionale.[5,6]

37.1.3. Etiopatogeneză

Fiziopatologia SM este rezultatul interacțiunii complexe dintre factori genetici și de mediu. Cu toate că profilul de risc al pacienților este similar, susceptibilitatea genetică și vârsta de debut au o contribuție majoră în interacțiunea cu acești factori. Epicentrul mecanismelor patogenice este reprezentat de obezitatea viscerală și insulinorezistență, dar numeroase mecanisme contribuie la dezvoltarea și întreținerea acestui sindrom.[7]

37.1.3.1. Rezistența la insulină

Insulina este un hormon produs de celulele β pancreatice ca răspuns la creșterea glicemiei și are rolul de a inhiba lipoliza și gluconeogeneza hepatică, concomitent cu creșterea captării glucozei de către ficat, mușchiul scheletic și țesutul adipos. Apariția insulinorezistenței la nivelul țesutului adipos compromite capacitatea insulinei de a suprima lipoliza, determinând creșterea plasmatică a acizilor grași liberi. Aceștia, la rândul lor, agravează rezistența la insulină, generând un cerc vicios.[7]

La nivelul ficatului, acizii grași liberi (AGL) stimulează producerea de glucoză și lipide, iar pentru a compensa acest lucru, pancreasul secretă cantități crescute de insulină. În timp, secreția

insulinică va fi redusă din cauza efectului toxic al AGL asupra celulelor β pancreatice. Creșterea nivelului de AGL, producerea esterilor de colesterol și TG, conduc la formarea unor particule de lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL), bogate în TG. Acestea vor activa proteina de transfer al esterilor de colesterol (CETP), responsabilă cu transferul TG VLDL către lipoproteine HDL, determinând creșterea clearance-ului HDL-colesterol și scăderea concentrației sale serice. De asemenea, produsul final al metabolismului VLDL este reprezentat de LDLc cu particule mici, bogate în colesterol, înalt aterogene. Toate acestea reprezintă caracteristica definitorie a dislipidemiei aterogene cauzate de rezistența la insulină în SM.

Rezistența la insulină contribuie și la creșterea TA. Acest lucru se întâmplă pe de o parte din cauza faptului că insulina își pierde efectul vasodilatator și pentru că AGL determină vasoconstricție prin creșterea radicalilor liberi care neutralizează oxidul nitric. Alte cauze sunt reprezentate de activarea sistemului nervos simpatic și amplificarea reabsorbției de sodiu la nivel renal sub influența reninei. Totodată, rezistența la insulină conduce la creșterea vâscozității serice, ceea ce creează un status protrombotic și stimulează eliberarea unor citokine pro-inflamatorii din țesutul adipos, toate acestea crescând riscul apariției bolilor cardiovasculare și a DZ tip 2.[7]

37.1.3.2. Obezitatea abdominală

Pe lângă funcția de termoreglare și de depozitare a lipidelor, funcția endocrină a țesutului adipos oferă o perspectivă suplimentară de înțelegere a dezvoltării SM. La nivelul țesutului adipos se eliberează o serie de adipokine care includ hormoni, peptide și citokine inflamatorii. Dintre hormonii eliberați, nivelurile de leptină se dovedesc a fi direct proporționale cu gradul obezității și nivelul de grăsime corporală. Când depozitele energetice ale organismului sunt considerate suficiente, leptina exercită un efect anorexigen prin suprimarea aportului alimentar și stimularea consumului energetic, controlând astfel homeostazia metabolismului glucidic. Eșecul nivelurilor ridicate de leptină de a corecta dezechilibrul metabolic întâlnit în obezitate a adus în atenție conceptul de „rezistență la leptină". Totodată, leptina promovează un răspuns imun proinflamator și inversează imunosupresia indusă de înfometare.

În contrast, adiponectina este o adipokină antiaterogenă, antiinflamatoare și antidiabetică. Ea influențează calea inflamatorie a factorului nuclear kappa-light-chain enhancer al celulelor β activate (NK-kβ), crește sensibilitatea la insulină, inhibă proliferarea celulelor musculare netede vasculare și stabilizează plăcile ateroscleroticе. Multiple studii au concluzionat faptul că pacienții cu boală coronariană, DZ și hipertensiune arterială (HTA) au un nivel redus de adiponectină comparativ cu subiecții sănătoși. Persoanele cu hipoadiponectinemie genetică cauzată de anumite mutații specifice, prezintă o tendință ridicată de a dezvolta SM.

Chemerina, produsă în cantități mari de adipocite, este un biomarker al SM. Studiile au evidențiat o creștere semnificativă a nivelurilor circulante de chemerină la persoanele care îndeplinesc criteriile SM.

O altă cale neurohormonală importantă în dezvoltarea SM este reprezentată de sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Țesutul adipos produce angiotensină II după activarea enzimei de conversie a angiotensinei, iar nivelurile de angiotensină II sunt semnificativ mai mari la persoane cu obezitate și insulinorezistență. Angiotensina II crește producția speciilor reactive de oxigen, care au efecte multiple, determinând inclusiv leziuni endoteliale, agregare trombocitară, oxidarea lipoproteinelor cu densitate mică și exprimarea receptorului lipoproteic-1 la nivelul celulelor musculare netede vasculare și endoteliului. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron împreună cu receptorul lipoproteic-1 și speciile reactive de oxigen se autoamplifică prin feedback pozitiv și induc un cerc vicios prin disfuncție endotelială, inflamație și proliferare a fibroblastelor, determinând progresia dislipidemiei, DZ tip 2, HTA și bolilor cardiovasculare.[7]

Tabel 37.1.3.1 Efectele adipokinelor secretate de țesutul adipos[8]

Adipokine	Efecte
Leptina	• scade adipogeneza (crește adipogeneza în condiții de insulinorezistență); • inhibă secreția de insulină, îmbunătățește sensibilitatea la insulină; • stimulează oxidarea acizilor grași, scade nivelul TG circulante; • crește TA prin activare simpatică.
Adiponectina	• stimulează sau inhibă diferențierea adipocitelor; • îmbunătățește rezistența la insulină; • inhibă formarea celulelor spumoase, inhibă proliferarea celulelor musculare netede de la nivelul intimei vasculare.
Visfatina	• scade sensibilitatea la insulină; • stimulează acumularea de colesterol în macrofage, induce disfuncție endotelială; • promovează proliferarea celulelor musculare netede vasculare.
Fetuin-A	• stimulează infiltrarea macrofagelor în țesutul adipos; • scade sensibilitatea la insulină; • stimulează formarea celulelor spumoase; • previne calcificările arteriale.
PAI-1	• scade sensibilitatea la insulină; • promovează steatoza hepatică, creșterea nivelului colesterolului seric; • stimulează aterogeneza prin acumularea macrofagelor.
Rezistina	• scade sensibilitatea la insulină; • stimulează gluconeogeneza hepatică; • stimulează lipoliza cu creșterea nivelului acizilor grași serici și a glicerolului; • stimulează formarea celulelor spumoase; • promovează apoptoza celulelor musculare netede vasculare.
Omentina-1	• îmbunătățește sensibilitatea la insulină; • îmbunătățește metabolismul energetic; • inhibă formarea celulelor spumoase și infiltrarea macrofagelor; • reduce dimensiunea plăcii aterosclerotice.

37.1.3.3. Inflamația cronică

Mecanismele patogenice implicate în apariția SM conduc la o stare inflamatorie cronică, cu niveluri ridicate ale markerilor inflamatori precum IL-6, TNF-α, proteina C reactivă (PCR). Rezistența la insulină și stresul oxidativ determinat de obezitate, declanșează căi inflamatorii care duc la fibroză tisulară, formare de plăci de aterom și în final, la boli cardiovasculare.

Interleukina-6 (IL-6) este produsă atât de macrofage, cât și de adipocite, iar nivelul său crește odată cu obezitatea și insulinorezistența. Ea stimulează producerea proteinei C reactive și fibrinogenului la nivel hepatic, ambele fiind implicate în procesul inflamator și protrombotic. La nivelul mușchiului neted vascular și al celulelor endoteliale, IL-6 activează molecule de adeziune celulară și sistemul renină-angiotensină, favorizând inflamația și disfuncția vasculară.

Factorul de necroză tumorală alfa (TNF-α) este o altă citokină secretată predominant de macrofagele din țesutul adipos. Nivelul acestuia crește odată cu masa de țesut adipos și este proporțional cu rezistența la insulină. Acesta blochează acțiunea insulinei prin inhibarea receptorilor specifici din adipocite și celule hepatice și stimulează lipoliza, determinând creșterea nivelurilor AGL în sânge.

Receptorii de tip Toll, în special tipurile 2 și 4, au un rol important în răspunsul imun înnăscut. Ei activează căi inflamatorii prin recunoașterea unor molecule provenite fie din agenți patogeni externi, fie din țesuturi deteriorate. Printre aceste molecule se numără și acizii grași saturați, lipoproteinele cu densitate mică modificate și produșii finali de glicare avansată. Prin activarea receptorilor de tip Toll, se eliberează citokine inflamatorii care accentuează inflamația cronică. Studiile efectuate pe animale au demonstrat că eliminarea acestor receptori Toll reduce insulinorezistența, inflamația și infiltrarea macrofagelor în țesutul adipos. La persoanele cu SM s-a observat o expresie crescută a acestor receptori la nivelul monocitelor, independent de circumferința abdominală.[7]

37.1.3.4. Factori genetici

Înțelegerea rolului factorilor genetici în predispoziția și manifestarea SM este importantă pentru identificarea precoce a populației la risc și pentru dezvoltarea unor strategii de screening și tratament personalizat. La nivel european, estimările eredității pentru SM variază între 10 și 30%, în funcție de criteriile de diagnostic utilizate. Acest lucru semnifică faptul că o parte din patogeneza SM poate fi explicată prin predispoziție genetică.

Gena asociată masei grase și obezității (FTO) se localizează la nivelul cromozomului 16 și joacă un rol important în controlul greutății și echilibrului energetic. Gena proteinei de transfer a esterului de colesterol (CETP), localizată tot la nivelul cromozomului 16, poate fi implicată în patogeneza SM. CETP codifică o proteină implicată în transportul invers al colesterolului. Nivelurile ridicate de CETP duc la scăderea nivelului circulator de HDLc și respectiv la creșterea LDLc și VLDL. Gena factorului de transcripție 7-like 2 (TCF7L2) codifică o proteină care influențează secreția insulinică indusă de incretine la nivelul celulelor β pancreatice și conferă o predispoziție genetică pentru dezvoltarea DZ tip 2. Alte gene includ ADRB1 implicată în reglarea TA și obezitate infantilă și PPARγ, ale căror mutații combinate cresc riscul de SM. Pleiotropia genetică are o importanță covârșitoare deoarece multiple locusuri genetice influențează simultan mai multe componente ale SM. Analize genetice recente au identificat gene cu efecte asupra TA, distribuția țesutului adipos și metabolismului glucozei, acest aspect evidențiind necesitatea abordării SM ca o entitate alcătuită din multiple comorbidități asociate.[9]

37.1.3.5. Factori de mediu

Factorii de mediu influențează semnificativ patogeneza SM, stilul de viață jucând un rol central. Activitatea fizică regulată reduce riscul prin scăderea sau menținerea greutății corporale și îmbunătățirea metabolismului glucidic și lipidic. Ritmul circadian afectează metabolismul glucozei și poate crește riscul de SM, mai ales în cazul alimentației nocturne și a somnului insuficient. Dieta joacă un rol esențial, astfel consumul regulat al micului dejun și frecvența crescută a meselor sunt asociate cu un risc redus, în timp ce omiterea meselor și mesele luate "pe fugă" cresc riscul apariției SM. Sedentarismul și consumul excesiv de alcool reprezintă factori de risc independenți. Atât somnul deficitar, cât și stresul cronic contribuie la mecanismul fiziopatologic prin dezechilibre hormonale și inflamatorii.[10]

37.1.4. Riscurile Sindromului Metabolic

37.1.4.1. Riscul cardiovascular

SM este un factor de risc major pentru apariția și progresia bolilor cardiovasculare, fiind implicat în apariția și progresia aterosclerozei prin multiple mecanisme. De asemenea, rezistența la insulină, inflamația cronică, stresul oxidativ contribuie la disfuncția endotelială și remodelarea vasculară. Toate acestea sunt amplificate de starea protrombotică frecvent întâlnită în SM, cu risc ridicat de formare a trombilor, mecanism direct implicat în patogeneza evenimentelor acute cardiovasculare.

Asocierea dintre SM și insuficiența cardiacă a fost intens studiată. HTA și DZ, componente ale SM, favorizează remodelarea ventriculară, hipertrofia miocardică și disfuncția diastolică, toate acestea crescând riscul de insuficiență cardiacă. Date din literatura de specialitate susțin faptul că SM reprezintă un predictor puternic al evenimentelor cardiovasculare, chiar și la persoane fără DZ. Conform studiilor, SM este asociat cu dublarea riscului cardiovascular și crește de 1,5 ori mortalitatea generală.[11]

37.1.4.2. Riscul diabetogen

SM crește semnificativ riscul de DZ tip 2 prin mai multe mecanisme cheie. Studiile epidemiologice arată că persoanele cu SM au un risc de aproximativ 5 ori mai mare de a dezvolta DZ tip 2, comparativ cu cele fără acest sindrom. Prevalența SM a atins niveluri îngrijorătoare la nivel mondial, cu aproape jumătate de miliard de persoane care trăiesc cu DZ.

Rezistența la insulină, caracteristică definitorie a SM determină alterarea toleranței la glucoză și creșterea secreției insulinice la nivelul celulelor beta pancreatice. În timp, hiperinsulinemia cronică și insulinorezistența pot determina epuizarea secreției insulinice.

Obezitatea, componentă majoră a SM, este asociată cu inflamație cronică și cu producție crescută de factori proinflamatori, ce contribuie la insulinorezistență și disfuncția celulelor beta.

Stresul oxidativ, este de asemenea implicat în patogeneza rezistenței la insulină în cadrul SM. Speciile reactive de oxigen în exces pot afecta negativ semnalizarea insulinei și homeostaziei glucozei.

Acumularea grăsimii viscerale, în special la nivel hepatic, reprezintă o caracteristică esențială a SM. Nivelurile crescute de AGL și de TG pot duce la lipotoxicitate, agravând în continuare rezistența la insulină și disfuncția celulelor beta.[11]

37.1.4.3. Riscul de apariție a bolii hepatice steatozice asociată disfuncției metabolice (MASLD)

Prevalența steatozei hepatice este semnificativ mai mare în rândul persoanelor cu SM (43,2%), iar incidența acesteia crește progresiv odată cu numărul de criterii diagnostice îndeplinite: la indivizii cu toate cele 5 criterii îndeplinite, prevalența MASLD atinge 67%, comparativ cu o prevalență de 18,2% la nivelul populației generale. Gradul de afectare hepatică poate fi corelat cu severitatea SM: fibroza avansată a fost identificată la 6,6% dintre persoanele cu steatoză moderată-severă, procent care se dublează la cei cu SM și care ajunge la 30% în cazul persoanelor care îndeplinesc toate cele cinci criterii de diagnostic ale SM.

Obezitatea joacă un rol central în etiopatogeneza ficatului gras non-alcoolic, mai ales prin intermediul adipokinelor. Studiile au demonstrat că pacienții cu MASLD, indiferent de greutatea corporală, prezintă niveluri crescute de TNF-α și IL-6, respectiv valori reduse ale adiponectinei. Fenotipul de obezitate abdominală este strâns asociat cu insulinorezistența și cu probabilitatea crescută de a dezvolta MASLD.[12]

37.1.4.4. Riscul oncogen

Multiple studii au demonstrat faptul că SM e asociat cu diverse forme de neoplazii. Riscul oncologic ridicat a fost observat, în special în cazul cancerului de sân, endometrial, de colon și ficat, la pacienți care prezentau atât SM, cât și inflamație cronică.

Componentele individuale ale SM sunt implicate în patogeneza oncologică. Obezitatea viscerală e corelată cu un risc ridicat de cancer colorectal, pancreatic și gastroesofagian, iar în cazul cancerului de sân, endometrial și renal, riscul este mai crescut la femeile aflate în postmenopauză. Obezitatea viscerală determină o inflamație sistemică cronică de intensitate redusă. Această inflamație cauzată de secreția de citokine proinflamatorii generează un microambient favorabil dezvoltării tumorale. Totodată, adiponectina are un rol protector, iar nivelurile scăzute ale acesteia au fost corelate cu un risc ridicat de apariție a unor tipuri de cancer. SM prin inflamația cronică este asociat implicit cu o probabilitate mai mare de dezvoltare a cancerului de sân, uterin, colorectal sau hepatic. Prin urmare, includerea evaluării PCR în diagnosticarea SM ar permite o identificare mai eficientă a persoanelor cu risc oncologic ridicat, justificând intervenții de screening și diagnostic precoce.

Insulinorezistența, prin creșterea nivelului de insulină, influențează axa IGF-1 (factorul de creștere asemănător insulinei), cunoscută pentru rolul în dezvoltarea cancerelor de sân, pancreas și esofag.[14]

Hiperglicemia, o componentă a SM, este corelată cu un risc crescut de cancer hepatic, pancreatic, renal și de prostată.[13]

37.1.5. Tablou clinic

SM reprezintă o afecțiune netransmisibilă tot mai frecvent întâlnită în rândul populației și este caracterizat printr-o combinație de anomalii metabolice, precum rezistența la insulină, hiperglicemia, obezitatea centrală, dislipidemia și HTA în strânsă legătură cu creșterea riscului cardiovascular.

Conexiunea cu bolile cardiovasculare se explică prin accelerarea procesului de ateroscleroză, produs de inflamația persistentă din organism și disfuncția endoteliului vascular. În ceea ce privește DZ, SM este asociat cu dereglări ale secreției sau acțiunii insulinei, fapt care duce la dezvoltarea rezistenței la insulină.

Evaluarea inițială include examenul clinic general al pacientului și poate pune în evidență obezitatea centrală (cuantificată prin măsurarea circumferinței abdominale) și măsurarea TA ce reprezintă un prim pas în identificarea pacienților la risc. De asemenea, pot fi decelate semne ale a rezistenței la insulină precum acanthosis nigricans și ale dislipidemiei cum ar fi xantoamele.[15,16]

37.1.6. Screening

SM este asociat cu un risc crescut de DZ, boli cardiovasculare, cancer și mortalitate generală, ceea ce justifică importanța majoră a screeningului.

Screeningul standard recomandat în medicina primară:

- Măsurători clinice: circumferința taliei, TA;
- Laborator: glicemie à jeun, HbA1c, profil lipidic complet (TG, HDLc, LDLc).[17]

Includerea hiperuricemiei în criteriile SM ar putea contribui la identificarea unui număr mai mare de persoane cu risc metabolic, permițând astfel inițierea precoce a măsurilor de prevenție pentru îmbunătățirea prognosticului pe termen lung.[18]

37.1.7. Diagnosticul Sindromului Metabolic

Criteriile de diagnostic al SM propuse de IDF sunt enumerate în Tabelul 37.1.7.1. iar criteriile de diagnostic elaborate de NCEP ATP III în Tabelul 37.1.7.2 .[19] Diferența între cele două este dată de valoarea CA și prezența obezității abdominale care este obligatorie pentru diagnostic în criteriile propuse de IDF (Tabel 37.1.7.3.).

Tabel 37.1.7.1. – Criterii de diagnostic ale sindromului metabolic, IDF, 2005[3]

Criteriu obligatoriu: Obezitate abdominală: CA ≥94 cm la bărbați și ≥80 cm la femei	
+ oricare două dintre cele de mai jos:	
Trigliceride	TG ≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L) sau tratament hipolipemiant
HDL-colesterol	HDLc <40 mg/dL (1,0 mmol/L) la bărbați și HDLc <50 mg/dL (1,3 mmol/L) la femei sau tratament hipolipemiant
TA	TA sistolică ≥130 mmHg, TA diastolică ≥85 mmHg sau tratament hipotensor
Glicemie à jeun	Glicemie a jeun≥100 mg/dL

Tabel 37.1.7.2. - Criterii de diagnostic ale sindromului metabolic, NCEP ATP III[19]

Circumferința abdominală	CA >102 cm la bărbați și CA >88 cm la femei
Trigliceride	TG ≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L) sau tratament hipolipemiant
HDL-colesterol	HDLc <40 mg/dL (1,0 mmol/L) la bărbați și HDLc <50 mg/dL (1,3 mmol/L) la femei sau tratament hipolipemiant
TA	TA ≥130 mmHg, TA ≥85 mmHg sau tratament hipotensor
Glicemie à jeun	Glicemie a jeun ≥100 mg/dL
Diagnostic: minim 3 criterii din 5	

Tabel 37.1.7.3. – Diferențe în criteriile de diagnostic propuse de IDF 2005 și NCEP-ATP III

Caracteristici	IDF 2005	NCEP-ATP III
Circumferința abdominală	Specifică etniei (europeni: 94/80 cm)	Fixă (102/88 cm)
Obezitate abdominală	Obligatorie pentru diagnostic	Nu este obligatorie pentru diagnostic
Număr criterii necesare	Obezitate abdominală + minim 2 din 4	minim 3 din 5

Pentru facilitarea diagnosticului precoce a SM și evaluarea simultană a riscului cardiometabolic, unii autori propun un panel optim de biomarkeri care includ: raportul TG/HDLc, LDLc, markerii de peroxidare lipidică, inhibitorul-1 al activatorului plasminogenului (PAI-1), raportul leptină/adiponectină, activina-A și nivelurile de feritină serică.

S-a constatat că insulinorezistența și dislipidemia pot fi detectate la indivizii cu risc cardiovascular crescut prin analiza *raportului TG/HDLc*, în funcție de valorile specifice fiecărei populații. De asemenea, nivelurile de LDLc sunt strâns legate de grăsimea viscerală crescută, hiperglicemie, TA sistolică crescută, steatoză hepatică și raportul TG/HDLc crescut.

PAI-1 este un factor protrombotic, acționând ca inhibitor al fibrinolizei. Nivelurile sale sunt crescute în SM și obezitate, contribuind la apariția rezistenței la insulină și a aterotrombozei.

Leptina este implicată în controlul apetitului și a balanței energetice. Are efecte proinflamatorii, activând alte citokine și induce stresul oxidativ. În obezitate devine ineficientă, apare rezistența la leptină, ceea ce agravează SM și bolile asociate.

Adiponectina este o adipokină care are proprietăți antiinflamatoare, antidiabetice și antiaterogene și, prin activarea căilor metabolice fundamentale, are un rol esențial în metabolismul glucidic și lipidic. Contribuie la reducerea inflamației și a rezistenței la insulină, iar concentrațiile crescute pot reprezenta un mecanism compensator în insuficiența cardiacă. Eficiența adiponectinei depinde de receptorii săi (AdipoR1 și AdipoR2), iar disfuncția acestora favorizează dezvoltarea bolilor cardiovasculare și metabolice.

Activina-A este o proteină din familia TGF-β care este implicată în reglarea inflamației, metabolismului și dezvoltării țesutului adipos. Este crescută în DZ și obezitate fiind asociată cu risc cardiovascular înalt.

Stresul oxidativ, rezultat al dezechilibrului între producția de radicali liberi și capacitatea antioxidantă, contribuie la deteriorarea celulară și la inflamația prezentă în SM. Factorii de risc implicați în apariția SM modifică semnalizarea celulară, cresc inflamația și peroxidarea lipidelor, determinând leziuni celulare.

Biomarkerii stresului oxidativ includ molecule afectate de speciile reactive de oxigen (ROS) și componente ale sistemului antioxidant. Gama-glutamiltransferaza (GGT) este implicată în reciclarea glutationului, un antioxidant important, iar nivelurile sale crescute sunt corelate cu SM, HTA și DZ. Markeri non-enzimatici includ PCR, glicoproteina A, acidul uric și feritina. Persoanele cu SM prezintă frecvent feritină serică crescută, fără suprasaturare a transferinei, aceasta fiind asociată cu stresul oxidativ, leziuni hepatice și insulinorezistență. Prin urmare, feritina este un indicator important în diagnosticarea SM.[16]

Diagnosticul SM se stabilește prin identificarea și evaluarea componentelor sale individuale. În cazuri selecționate, se va efectua diagnosticul extins care include:

- Verificarea gradului de insulinorezistență prin:
- *hiperinsulinemia de post* (se corelează bine cu rezistența la insulină, în special la pacienții normoglicemici);
- *indicele HOMA-IR* (homeostasis model assessment of insulin resistance);
- *indicele HOMA 2-IR* (avantajul este că ia în considerare pierderile renale de glucoză și concentrația de proinsulină);

- *raportul proinsulină/insulină* (crește în cazul insulinorezistenței, DZ tip 2 și evaluează concentrația de Peptid C);
- *indicele QUICKI* (quantitative insulin sensitivity check index);
- *raportul TG/HDLc* (crescut datorită corelării frecvente a insulinorezistenței cu dislipidemia aterogenă).[20]

- Verificarea gradului de inflamație prin dozarea: *PCR, IL-6, TNF-α*. Valori crescute ale PCR, IL-6 și TNF-α sunt asociate cu inflamația sistemică în SM.[21]
- Verificarea statusului procoagulant prin dozarea:
- *PAI-1* (crescut la cei cu SM).[16]
- Verificarea metabolismului proteic prin dozarea:
- *acidul uric* (hiperuricemia se asociază frecvent cu SM).[18]
- Verificarea coexistenței *sindromului de ovare polichistice și a profilului hormonal,* deoarece există asocieri semnificative între caracteristicile sindromului de ovare polichistice în rândul femeilor aflate la vârsta reproductivă și SM.[22]

37.1.8. Managementul non-farmacologic

Managementul non-farmacologic reprezintă prima linie de intervenție. Acesta cuprinde: dietoterapia, controlul greutății corporale, combaterea sedentarismului, renunțarea la obiceiuri nocive (fumat/alcool), managementul stresului și al somnului.

37.1.8.1. Dietoterapia în SM

Obiectivele dietoterapiei: scăderea în greutate, controlul TA, ameliorarea insulinorezistenței, prevenirea DZ în prediabet sau control glicemic în DZ, controlul dislipidemiei, normalizarea uricemiei.

Obiectivul principal în SM este scăderea în greutate, iar combinarea unui stil de viață activ cu o alimentație echilibrată, inspirată de dieta mediteraneană, bazată pe alimente naturale și simple, oferă o soluție promițătoare. Numeroase cercetări clinice și epidemiologice au evidențiat că un regim alimentar specific dietei mediteraneene – bogat în legume, fructe, cereale integrale, pește, nuci și ulei de măsline – ajută la echilibrarea unor indicatori metabolici esențiali, cum ar fi adipozitatea abdominală, glicemia și lipidele din sânge.

Componentele acestei diete, recunoscute pentru conținutul ridicat de substanțe bioactive, sunt asociate cu scăderea riscului apariției unor afecțiuni precum dislipidemia, HTA, DZ, SM și obezitatea. Studiile demonstrează că dieta mediteraneană reduce inflamația sistemică, îmbunătățește sensibilitatea la insulină, scade frecvența SM și contribuie semnificativ la prevenirea bolilor cardiovasculare.[23]

La pacienții cu SM, care au urmat o dietă de tip mediteranean, s-a observat o reducere mai accentuată a PCR de înaltă sensibilitate (hs-CRP) și a rezistenței la insulină, comparativ cu pacienții cu SM care au urmat o dietă echilibrată, dar hipocalorică.[24]

37.1.8.2. Controlul greutății corporale

Obiectivul este ***scăderea greutății corporale cu 7-10% în decurs de 6 luni*** și cu ***cel puțin 10% la 1 an*****,** cu continuarea pierderii în greutate (dacă este necesar). ***Se recomandă o reducere a aportului caloric cu 500–1000 de kcal/zi*****,** care poate produce o ***scădere în greutate de 0,5-1,0 kg/săptămână*****.**

S-a observat o ***pierdere în greutate semnificativ mai mare*** la pacienții cu SM care au urmat o ***dietă bogată în carbohidrați complecși și săracă în grăsimi*****,** comparativ cu cei care au urmat o dietă fără restricții sau o dietă cu carbohidrați simpli.[24]

37.1.8.3. Combaterea sedentarismului

Cercetările indică faptul că potențialul maxim al sistemelor respirator și cardiovascular de a transporta oxigen către mușchii scheletici în timpul efortului, numită și capacitate cardio-respiratorie (CCR), este invers corelată cu riscul de a dezvolta SM.

SM include mai multe componente care sunt cel puțin parțial asociate cu un stil de viață sedentar, precum circumferința abdominală crescută, dislipidemia, rezistența la insulină și HTA.

Creșterea activității fizice duce la o îmbunătățire a capacității cardio-respiratorii, influențând pozitiv acest aspect și, implicit, și SM.

Combinarea exercițiilor fizice cu o dietă adecvată se dovedește a fi eficientă în: tratarea obezității, ameliorarea dislipidemiei, normalizarea nivelului glicemiei la pacienții cu DZ tip 2, prevenirea apariției DZ tip 2, îmbunătățirea stării generale în SM, reducerea TA, diminuarea riscului cardiovascular. Recomandările actuale ale activității fizice sunt următoarele: 30-60 minute/zi de exercițiu fizic moderat, timp de 5-7 zile/ săptămână.[24,25]

Ghidurile pentru activitatea fizică recomandă cel puțin 150 de minute/săptămână de exerciții aerobice de intensitate moderată (mersul rapid sau ciclismul) împreună cu exerciții de întărire musculară efectuate de două sau mai multe ori/săptămână. Creșterea activității zilnice, precum mersul pe jos sau urcatul scărilor, ajută la menținerea unei stări bune de sănătate.[26]

37.1.8.4. Renunțarea la obiceiurile nocive: fumat/alcool

SM și consumul de alcool sunt frecvent întâlnite în populația generală și adesea coexistă. Au ***efecte sinergice*** în declanșarea și progresia bolilor hepatice, iar la pacienții cu obezitate sau SM care consumă alcool în exces, acesta este principalul factor de progresie, factorii metabolici jucând un rol modulator. O perioadă de abstinență de minim 5 ani reduce semnificativ riscul de disfuncție hepatică asociată SM.[27]

La bărbații care consumă >30 g alcool/zi s-a observat un ***risc semnificativ crescut*** de SM și componentele sale (obezitate abdominală, valori glicemice și tensionale crescute), iar la femei consumul de peste 10-15 g alcool/zi se asociază cu valori glicemice crescute.[28]

Prevalența SM este în creștere la nivel global și este asociat cu riscuri mari pentru sănătate, precum DZ, boli cardiovasculare și deces prematur. Cercetările epidemiologice indică faptul că persoanele care fumează prezintă un risc semnificativ mai mare (≥ 2x) de a dezvolta SM, de scădere a HDLc și de creștere a TG, în comparație cu nefumătorii. Există o asociere genetică semnificativă între predispoziția la fumat și riscul crescut de SM, sugerând că fumatul are un rol determinant în apariția acestei afecțiuni.[29]

În primele etape după renunțarea la fumat, există un risc crescut de apariție a SM comparativ cu fumătorii activi. Cu toate acestea, pe măsură ce se prelungește perioada de abstinență, acest risc scade și devine treptat nesemnificativ. Prin urmare, este esențial ca renunțarea la fumat să fie realizată cât mai curând posibil.[30]

37.1.8.5. Managementul stresului și al somnului

Somnul este esențial pentru refacerea și reîncărcarea energiei, reprezentând aproximativ o treime din viața unei persoane. Pe măsură ce crește stresul mental în societate, problemele legate de somn devin tot mai frecvente. Durata și calitatea acestuia sunt cele mai importante aspecte ale somnului. Cercetări recente indică faptul că o calitate scăzută a somnului prezintă un impact negativ asupra sănătății, cu creșterea riscului de obezitate, DZ, boli cardiovasculare și mortalitate.

Rezultatele unei meta-analize au arătat faptul că afectarea calitativă și cantitativă a somnului este legată de creșterea riscului SM, iar o durată optimă de somn (aproximativ 8,5 ore/noapte) este asociată cu o ușoară protecție.[31]

Stresul a devenit o problemă frecventă la nivel mondial. Persistența unei stări prelungite de stres ocupațional poate induce dezechilibre metabolice cu risc de apariție a TA și a TG crescute, a obezității abdominale și a HDLc scăzut.[32]

O meta-analiză a arătat faptul că exercițiile de tip minte-corp efectuate cu o frecvență de 6-7 sesiuni/săptămână (24-48 săptămâni), de intensitate scăzută spre moderată, sunt eficiente în reducerea

factorilor de risc ai SM: rezistența la insulină, grăsimea viscerală, glicemia post-prandială, TG, TA, cu creșterea HDLc.[33]

37.1.9. Managementul farmacologic

Tratamentul medicamentos devine necesar atunci când optimizarea stilului de viață (dieta, activitatea fizică) nu aduce rezultate. Atunci când riscul cardiovascular este moderat sau crescut, respectiv când există factori de risc importanți necontrolați, este indicat să se inițieze tratamentul medicamentos. Abordarea ideală este multidisciplinară și individualizată în funcție de comorbidități și severitatea fiecărei componente a SM.[34]

37.1.9.1. Educația terapeutică

Este important ca fiecare pacient să fie motivat și responsabilizat pentru a avea o aderență maximă la tratamentul medicamentos și la optimizarea stilului de viață.

O meta-analiză care a evaluat eficiența programelor educaționale bazate pe schimbarea stilului de viață combinate cu exerciții fizice a arătat că programele combinate au dus la o scădere semnificativă a greutății corporale și a circumferinței taliei cu îmbunătățiri semnificative ale valorilor HDLc, ale TA, respectiv ale valorilor glicemice.[35]

37.1.9.2. Farmacoterapia obezității

Obezitatea este o componentă principală a SM și o cauză importantă în declanșarea bolii cardiovasculare, prevenirea și tratamentul ei jucând un rol esențial în managementul farmacologic al SM. În Tabelul 37.1.9.1. sunt enumerate medicamente/intervenții care promovează scăderea în greutate.[26]

Tabel 37.1.9.1. - Medicamentele/intervențiile care promovează scăderea în greutate[26]

Medicament/Intervenție	Mecanism de acțiune	Efect estimat asupra greutății
Agoniștii receptorului GLP-1 (ex: liraglutid, semaglutid)	Scad apetitul, încetinesc golirea gastrică și cresc sațietatea	Pierdere în greutate 10-15% din greutatea corporală într-un an
Agonist dual GLP-1/GIP (Tirzepatid)	Modulează apetitul la nivel central, încetinesc evacuarea gastrică și cresc sațietatea	Pierdere în greutate ~20% din greutatea corporală în 18 luni
Orlistat	Inhibă lipaza pancreatică și scade absorbția grăsimilor alimentare	Pierdere în greutate 3-5% din greutatea corporală în 6-12 luni
Fentermină+Topiramat (combinație)	Fentermina – scade apetitul; Topiramatul – anticonvulsivant cu efect secundar de scădere în greutate	Pierdere în greutate 7-10% din greutatea corporală după 1 an
Naltrexon + Bupropion (combinație)	Modifică centrele apetitului din creier, afectează circuitul dopaminei și opioidelor	Pierdere în greutate 5-8% din greutatea corporală după 1 an
Setmelanotid	Agonist al receptorului melanocortinei (folosit în obezitate genetică)	Efectul este variabil, până la 15% în cazuri selectate
Metformin	Scade ușor greutatea prin reducerea apetitului	Pierdere în greutate 2-3% din greutatea corporală în 6-12 luni (mai ales la pacienții diabetici)
Chirurgie bariatrică	Reduce volumul gastric/ Malabsorbție	Pierdere în greutate 20-35% din greutatea corporală în 1-2 ani, având un impact major și pentru riscul cardiovascular

37.1.9.3. Farmacoterapia dislipidemiei

Unul dintre factorii majori pentru boala cardiovasculară aterosclerotică este dislipidemia. **Statinele** sunt tratamentul de primă linie pentru scăderea LDLc și sunt recomandate atât în prevenția primară, cât și în cea secundară la pacienții cu risc crescut. Acestea acționează prin inhibarea sintezei hepatice a colesterolului, crescând expresia receptorilor LDL de pe membrana hepatocitelor. În funcție de efectul asupra scăderii LDLc, sunt clasificate în:

- Statinele de intensitate scăzută (simvastatină 10 mg, pravastatină 10–20 mg) reduc LDLc cu <30%;
- Statinele de intensitate moderată (simvastatină 20–40 mg, pravastatină 40–80 mg, rosuvastatină 5–10 mg, atorvastatină 10–20 mg) reduc LDLc cu 30–49%;
- Statinele de intensitate mare (rosuvastatină 20–40 mg, atorvastatină 40–80 mg) reduc LDLc ≥50%.[36]

Pentru pacienții care prezintă intoleranță la statine, se recomandă strategii alternative:

- ***Ezetimib*** – reduce LDLc cu ~15 %;
- **Inhibitori PCSK9** (alirocumab, evolocumab) – reduc LDLc cu ~50–60%;
- *Acid bempedoic*– reduce LDLc cu ~15–20 %.[37]

La pacienții cu SM și TG crescute, tratamentul cu **fenofibrați** a dus la scăderea TG cu aproximativ 50%, creșterea HDLc și îmbunătățirea profilului lipidic global.[38]

În caz de dislipidemie mixtă combinația de statine cu ***fenofibrat*** sau ***ezetimib*** este justificată. Personalizarea tratamentului pe baza profilului de risc este esențială.[39]

37.1.9.4. Farmacoterapia hipertensiunii arteriale

Hipertensiunea arterială în SM este adesea mediată de activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, rezistența la insulină, inflamația cronică, stresul oxidativ și dereglări ale funcției endoteliale. Majoritatea studiilor recomandă ca primă linie de tratament farmacologic antihipertensiv inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanții receptorilor pentru angiotensină II (sartani), deoarece blochează sistemul renină-angiotensină-aldosteron și au efecte metabolice benefice, efecte reno-protectoare și îmbunătățesc sensibilitatea la insulină. Blocanții de calciu sunt bine tolerați și au un profil metabolic neutru. Diureticele tiazidice și beta-blocantele trebuie evitate sau folosite cu prudență deoarece că pot agrava insulinorezistența și dislipidemia.[40]

Ținta TA recomandată de majoritatea studiilor este <130/80 mmHg la toți pacienții (inclusiv cu SM, DZ, boală cronică renală sau vârstnici) dacă poate fi tolerată, iar dacă nu este tolerată se recomandă să fie <140/90 mmHg. Controlul intensiv al TA (<130/80 mmHg) la pacienții cu SM a dus la o scădere semnificativă a riscului de evenimente cardiovasculare majore comparativ cu ținta standard (<140/90 mmHg).[41,42]

37.1.9.5. Farmacoterapia disglicemiei

Farmacoterapia antihiperglicemiantă din SM este detaliată în Tabelul 37.1.9.2. Alegerea terapiei necesită a fi individualizată în funcție de profilul pacientului. Metforminul continuă să fie recomandat ca prima linie de tratament, datorită eficienței sale demonstrate, siguranței pe termen lung și a costului accesibil.

Ghidul ADA recomandă inițierea terapiei cu inhibitor SGLT2 sau agonist al receptorului GLP-1 (AR GLP-1) ca primă linie de tratament, indiferent de asocierea metforminului și a valorii HbA1c la pacienții cu DZ tip 2 în prezența bolii cardiovasculare aterosclerotice documentate sau în prezența markerilor unui risc crescut, a insuficienței cardiace sau bolii cronice de rinichi.

AR GLP-1 stimulează secreția de insulină dependentă de glucoză, reducând semnificativ glicemia postprandială și a jeun. Aceștia induc scădere ponderală semnificativă, esențială în managementul SM, cu efect cardio-protector și benefic pe profilul lipidic.

La persoanele cu prediabet, AR GLP-1 previn progresia către DZ, scad semnificativ glicemia și HbA1c, reduc greutatea corporală, circumferința taliei și îmbunătățesc moderat profilul lipidic.[43–45]

Rezultatele mai multor studii arată faptul că tratamentul cu inhibitori SGLT2 au îmbunătățit semnificativ glicemia a jeun, TA și circumferința taliei, comparativ cu placebo. Au fost observate îmbunătățiri în ceea ce privește HbA1c, greutatea corporală și nivelul de acid uric.[46]

Tabel 37.1.9.2. – Farmacoterapia antidiabetică și efectele acesteia în sindromul metabolic[43–46]

Clasă medicamente	Exemple	Beneficii în sindromul metabolic	Observații importante
Biguanide	Metformin	Scade gluconeogeneza hepatică, scade glicemia bazală, crește sensibilitatea la insulină, beneficii metabolice generale, fără risc de hipoglicemie	Medicament de primă linie
Inhibitori SGLT2	Dapagliflozin, empagliflozin	Scad glicemia prin eliminarea urinară a glucozei, scad TA și greutatea corporală, protecție cardio-renală puternică	Se recomandă la pacienții cu risc cardiovascular și/sau boală renală
Agoniști de receptori GLP-1	Liraglutid, dulaglutid, semaglutid	Prin stimularea secreției de insulină dependentă de glucoză scad glicemia, scad semnificativ greutatea corporală, reduc riscul cardiovascular, inflamația și rezistența la insulină	Foarte utili în sindrom metabolic cu risc cardiovascular ridicat și obezitate
Agonist dual GLP-1/GIP	Tirzepatid	Scăderea greutății corporale, remisia DZ tip 2, sindromului de apnee în somn și MASH, reducerea numărului de spitalizare pentru insuficiență cardiacă	Recomandat mai ales la pacienții cu obezitate, prediabet, diabet zaharat tip 2, insuficiență cardiacă, MASLD/MASH, sindrom de apnee în somn
Inhibitori DPP-4	Sitagliptin, linagliptin	Scad HbA1c moderat, efect neutru pe greutate	Pot fi o alternativă când celelalte clase nu sunt tolerate

37.1.9.6. Farmacoterapia sindromului protrombotic

Mecanismul implicat în declanșarea stării protrombotice din SM este multifactorial și implică prezența disfuncției endoteliale, inflamația cronică și stresul oxidativ din țesutul adipos care conduc la creșterea citokinelor proinflamatorii, scăderea producției de oxid nitric și creșterea factorilor protrombotici, respectiv angiogeneză vasculară, care duce la disfuncție vasculară și posibilă creștere a coagulării locale.[47]

Aspirina stimulează formarea oxidului nitric la pacienții cu SM aflați în prevenție primară și cu risc crescut cardiovascular, indiferent de doza administrată (81–1300 mg/zi). De asemenea, determină

creșterea nivelului proteinei de stres HO-1 (heme-oxigenaza-1), activată de oxidul nitric, și reducerea ADMA (asimetric dimetil arginină), un inhibitor al sintezei de oxid nitric, sugerând efecte benefice asupra vaselor de sânge. În contextul în care stresul oxidativ afectează funcția endotelială, aspirina ar putea oferi protecție vasculară.[48]

37.1.9.7. Farmacoterapia stării proinflamatorii

SM se asociază cu valori crescute ale PCR, IL-6 și TNF-α. Autofagia disfuncțională reprezintă un element comun în afecțiunile asociate SM, modificând compoziția microbiotei intestinale, influențând metaboliții microbieni și având un impact negativ asupra SM, ducând la inflamație cronică și la creșterea stresului oxidativ.

S-a observat, în diverse studii randomizate pe adulți cu SM, că liraglutidul (agonist al receptorului GLP-1) în combinație cu exercițiu fizic, scade semnificativ markerul inflamator hs-PCR și scade simultan și circumferința abdominală.

Inhibitorii SGLT-2 reduc biomarkerii inflamatori, stresul oxidativ la nivel renal și cardiac și stimulează autofagia respectiv reînnoirea mitocondrială.

Statinele reduc stresul oxidativ și inflamația sistemică prin scăderea PCR și a citokinelor inflamatorii, iar fibrații modulează expresia genelor implicate în metabolismul lipidelor și în inflamație prin activarea PPAR-α.[21,34,49,50]

Bibliografie:

1. Giangregorio F, Mosconi E, Debellis MG, Provini S, Esposito C, Garolfi M, et al. A systematic review of metabolic syndrome: key correlated pathologies and non-invasive diagnostic approaches. Journal of Clinical Medicine. 2024;13(19):5880.
2. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. BMC medicine. 2011;9(1):48.
3. Zimmet P, Alberti KGM, Ríos MS. A new International Diabetes Federation (IDF) worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results. Revista Española de Cardiología (English Edition). 2005;58(12):1371–5.
4. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. Disease models & mechanisms. 2009;2(5–6):231–7.
5. Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. Current hypertension reports. 2018;20(2):1–8.
6. Pigeot I, Ahrens W. Epidemiology of metabolic syndrome. Pflügers Archiv - European Journal of Physiology. 1 mai 2025;477(5):669–80.
7. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, et al. Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021. International journal of molecular sciences. 2022;23(2):786.
8. Kim JE, Kim JS, Jo MJ, Cho E, Ahn SY, Kwon YJ, et al. The roles and associated mechanisms of adipokines in development of metabolic syndrome. Molecules. 2022;27(2):334.
9. Codazzi V, Frontino G, Galimberti L, Giustina A, Petrelli A. Mechanisms and risk factors of metabolic syndrome in children and adolescents. Endocrine. 2024;84(1):16–28.
10. Alkhulaifi F, Darkoh C. Meal timing, meal frequency and metabolic syndrome. Nutrients. 2022;14(9):1719.
11. Dhondge RH, Agrawal S, Patil R, Kadu A, Kothari M. A comprehensive review of metabolic syndrome and its role in cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus: mechanisms, risk factors, and management. Cureus. 2024;16(8).

12. Zohara Z, Adelekun A, Seffah KD, Salib K, Dardari L, Taha M, et al. The prospect of non-alcoholic fatty liver disease in adult patients with metabolic syndrome: a systematic review. Cureus. 2023;15(7).
13. Deng L, Liu T, Liu C, Zhang Q, Song M, Lin S, et al. The association of metabolic syndrome score trajectory patterns with risk of all cancer types. Cancer. 2024;130(12):2150–9.
14. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. Diabetes care. 2012;35(11):2402–11.
15. Swarup S, Ahmed I, Grigorova Y, Zeltser R. Metabolic syndrome. În: StatPearls [internet]. StatPearls Publishing; 2024.
16. Morgado F, Valado A, Metello J, Pereira L. Laboratory markers of metabolic syndrome. Exploration of Cardiology. 2024;2(3):114–33.
17. Peterseim CM, Jabbour K, Kamath Mulki A. Metabolic syndrome: an updated review on diagnosis and treatment for primary care clinicians. Journal of Primary Care & Community Health. 2024;15:21501319241309168.
18. Zhang Z, Pang Y, Shen J, Chen W, Hao C, Lei Z. The new definition of metabolic syndrome including hyperuricemia improves its prognostic value: results from NHANES database. BMC Cardiovascular Disorders. 2025;25(1):93.
19. National Cholesterol Education Program (US). Expert Panel on Detection, Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). The Program; 2002.
20. Gołacki J, Matuszek M, Matyjaszek-Matuszek B. Link between Insulin Resistance and Obesity—From Diagnosis to Treatment. Diagnostics. 2022; 12 (7): 1681.
21. Mukherjee S, Im SS. Decoding health: Exploring essential biomarkers linked to metabolic dysfunction-associated steatohepatitis and type 2 diabetes mellitus. Biomedicines. 2025;13(2):359.
22. Ernest DK, Collier A, Chandrasekhar A, Xie L, Darraji S, Patel J, et al. Association of Polycystic Ovarian Syndrome Features and Metabolic Syndrome Among Reproductive-Aged Women in the United States. Womens Health Rep (New Rochelle). 14 aprilie 2025;6(1):431–41.
23. Scaglione S, Di Chiara T, Daidone M, Tuttolomondo A. Effects of the Mediterranean Diet on the Components of Metabolic Syndrome Concerning the Cardiometabolic Risk. Nutrients. 2025;17(2).
24. Hafidh S, Senkottaiyan N, Alpert MA, Villarreal D. Management of the Metabolic Syndrome. The American Journal of the Medical Sciences. 1 decembrie 2005;330(6):343–51.
25. Aronne LJ, et. al. SURMOUNT-5 Trial Investigators. Tirsepatide as Compared with Semaglutide for the Treatment of Obesity. N Engl J Med. 2025 Jul 3;393(1):26-36. doi: 10.1056/NEJMoa2416394. Epub 2025 May 11. PMID: 40353578.
26. Coutinho W, Halpern B. Pharmacotherapy for obesity: moving towards efficacy improvement. Diabetology & Metabolic Syndrome. 3 ianuarie 2024;16(1):6.
27. Zhao Y, Yuan X, Lin T, Yang Q, Jiang X, Yang S, et al. Combined impact of alcohol consumption and metabolic syndrome on liver dysfunction in an elderly Chinese population. Diabetology & Metabolic Syndrome. 23 martie 2024;16(1):74.
28. Suliga E, Kozieł D, Ciesla E, Rebak D, Głuszek-Osuch M, Głuszek S. Consumption of Alcoholic Beverages and the Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Components. Nutrients. 2019;11(11).
29. Lin CC, Li CI, Liu CS, Lin CH, Yang SY, Li TC. Relationship between tobacco smoking and metabolic syndrome: a Mendelian randomization analysis. BMC Endocrine Disorders. 28 martie 2025;25(1):87.

30. Kim HJ, Cho YJ. Smoking cessation and risk of metabolic syndrome: A meta-analysis. Medicine [Internet]. 2024;103(22). Disponibil la: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2024/05310/smoking_cessation_and_risk_of_metabolic_syndrome_.35.aspx
31. Hu J, Zhu X, Yuan D, Ji D, Guo H, Li Y, et al. Association of sleep duration and sleep quality with the risk of metabolic syndrome in adults: a systematic review and meta-analysis. Endokrynologia Polska. 12 august 2022;73(6):968–87.
32. Zhang M, Liu B, Ke W, Cai Y, Zhang L, Huang W, et al. Correlation analysis between occupational stress and metabolic syndrome in workers of a petrochemical enterprise: based on two assessment models of occupational stress. BMC Public Health. 14 martie 2024;24(1):802.
33. Li S, Wang P, Wang J, Zhao J, Wang X, Liu T. Effect of mind-body exercise on risk factors for metabolic syndrome including insulin resistance: a meta-analysis. Frontiers in Endocrinology [Internet]. 2024;Volume 15-2024. Disponibil la: https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2024.1289254
34. Lin Z, Sun L. Research advances in the therapy of metabolic syndrome. Frontiers in Pharmacology [Internet]. 2024;Volume 15-2024. Disponibil la: https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2024.1364881
35. Peiris C, Namen M, O'Donoghue G. Education-based, lifestyle intervention programs with unsupervised exercise improve outcomes in adults with metabolic syndrome. A systematic review and meta-analysis. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 17 martie 2021;22:877–90.
36. de Oliveira LL, de Assis AC, Giraldez VZ, Scudeler TL, Soares PR. Dyslipidemia: A Narrative Review on Pharmacotherapy. Pharmaceuticals. 2024;17(3).
37. Martirossian AN, Goldberg AC. Management of patients with statin intolerance. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 18 octombrie 2022;37(3):101714.
38. Ezhov MV, Arutyunov GP. Effectiveness and Safety of Fenofibrate in Routine Treatment of Patients with Hypertriglyceridemia and Metabolic Syndrome. Diseases. 2023;11(4).
39. Merćep I, Vujević A, Strikić D, Radman I, Pećin I, Reiner Ž. Present and Future of Dyslipidaemia Treatment-A Review. J Clin Med [Internet]. 8 septembrie 2023;12(18). Disponibil la: http://dx.doi.org/10.3390/jcm12185839
40. Voicu VA. Antihypertensive medication in metabolic syndrome. Journal of Hypertension Research. 2020;6(3):59–67.
41. Sun G, Guo X, Li G, Zhang P, Yin Y, Qiao L, et al. Intensive Blood Pressure Strategy on Cardiovascular Diseases in Patients With Metabolic Syndrome: Post Hoc Analysis of a Clinical Trial. Journal of the American Heart Association. 2025;14(6):e036820.
42. Whelton PK, Carey RM, Mancia G, Kreutz R, Bundy JD, Williams B. Harmonization of the American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology/European Society of Hypertension blood pressure/hypertension guidelines: comparisons, reflections, and recommendations. European heart journal. 2022;43(35):3302–11.
43. Andraos J, Smith SR, Tran A, Pham DQ. Narrative review of data supporting alternate first-line therapies over metformin in type 2 diabetes. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders. 2024;23(1):385–94.
44. Nicholls SJ, Tofé S, le Roux CW, D'Alessio DA, Wiese RJ, Pavo I, Brown K, Weerakkody GJ, Zeytinoglu M, Romera IC. Reduction of prevalence of patients meeting the criteria for metabolic syndrome with tirzepatide: a post hoc analysis from the SURPASS Clinical Trial Program. Cardiovasc Diabetol. 2024 Feb 10;23(1):63..
45. Salamah HM, Marey A, Abugdida M, Abualkhair KA, Elshenawy S, Elhassan WAF, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on prediabetes: a systematic review

and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetology & Metabolic Syndrome. 2024;16(1):129.
46. Olagunju A, Yamani N, Kenny D, Mookadam M, Mookadam F, Unzek S. Potential for sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in the management of metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. World Journal of Cardiology. 2022;14(11):599.
47. Furuta K, Tang X, Islam S, Tapia A, Chen ZB, Ibrahim SH. Endotheliopathy in the metabolic syndrome: Mechanisms and clinical implications. Pharmacology & therapeutics. 2023;244:108372.
48. Hennekens CH, Schneider WR, Pokov A, Hetzel S, DeMets D, Serebruany V, et al. A randomized trial of aspirin at clinically relevant doses and nitric oxide formation in humans. Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics. 2010;15(4):344–8.
49. Zhang R, Xie Q, Lu X, Fan R, Tong N. Research advances in the anti-inflammatory effects of SGLT inhibitors in type 2 diabetes mellitus. Diabetology & Metabolic Syndrome. 2024;16(1):99.
50. Friuli M, Sepe C, Panza E, Travelli C, Paterniti I, Romano A. Autophagy and inflammation an intricate affair in the management of obesity and metabolic disorders: evidence for novel pharmacological strategies? Frontiers in Pharmacology. 2024;15:1407336.

Capitolul 37.2. Hiperuricemia

Mariana Cornelia Tilinca

37.2.1. Definiție

Hiperuricemia reprezintă o afecțiune metabolică definită prin creșterea nivelului de acid uric în sânge, ca urmare a perturbării metabolismului purinelor, asociată cu o excreție deficitară a acestuia din organism.[1]

Guta reprezintă cea mai frecventă afecțiune articulară inflamatorie și este cauzată de depunerea cristalelor de urat monosodic în articulațiile și țesuturile înconjurătoare, determinând durere și inflamație.[2] Guta, numită și podagra când afectează halucele, a fost descrisă prima oară de Hipocrate în 400 î.Hr. ca „boala care face mersul imposibil”.[1]

37.2.2. Laborator

Nivelul acidului uric tinde să crească progresiv de-a lungul vieții, diferențele între sexe devenind semnificative după instalarea pubertății ca urmare a influențelor hormonale. Astfel, cele mai scăzute valori ale acidului uric seric se înregistrează în rândul populației pediatrice, unde nivelurile se situează între 2 și 5 mg/dL.[3]

Valorile normale ale acidului uric sunt în general 3-7 mg/dL la bărbați și la femeile aflate în postmenopauză și respectiv 2-6 mg/dL la femeile aflate în premenopauză, aspect ce evidențiază faptul că diferențele între sexe dispar după menopauză.[1]

37.2.3. Epidemiologie

Hiperuricemia este o afecțiune globală, cu o frecvență în creștere în țările cu venituri medii și mari. Prevalența variază în funcție de regiunea geografică, etnie, condiții economice și alimentație, cu rate între 2,6% și 36% în funcție de populațiile studiate. Prevalența este mai mare în zone de coastă și în țările cu ieșire la mare comparativ cu cele fără ieșire la mare.

Hiperuricemia nu determină automat apariția gutei, fenomenele inflamatorii apărând la mai puțin de jumătate dintre persoanele cu hiperuricemie. Riscul apariției gutei crește progresiv odată cu creșterea valorilor serice ale acidului uric.[2]

Guta afectează mai frecvent sexul masculin, doar 5% dintre pacienți fiind femei. Bărbații raportează mai des consum excesiv de alimente asociate cu un risc crescut de gută, dar femeile cu gută au mai frecvent comorbidități precum: hipertensiune arterială, insuficiență renală, suprapondere sau obezitate.[4]

37.2.4. Fiziopatologie

Uratul reprezintă produsul final al metabolismului purinelor la om, deoarece lipsește enzima hepatică uricază, care la alte mamifere transformă acidul uric în alantoină, substanță solubilă. Purinele provin din alimentație și degradare celulară, fiind convertite în acid uric prin reacții enzimatice care implică xantin-oxidaza. În prezența unei concentrații crescute de Na extracelular și a unui nivel seric de urat peste 6,8 mg/dL, acesta circulă și precipită sub formă de cristale de urat monosodic. Solubilitatea uratului este redusă de factori precum temperatura scăzută, pH 7-9 și concentrație ridicată de Na, ceea ce favorizează cristalizarea. Cristalele de urat monosodic se depun preferențial în articulațiile afectate, lezate sau cu osteoartrită, în special în periferie unde temperatura mai joasă favorizează precipitarea.[5]

Există două căi de proveniență a purinelor endogene: sinteza de novo și reutilizarea purinelor. Sinteza de novo a purinelor reprezintă procesul prin care organismul produce purine noi din componente

simple, esențiale pentru ADN și ARN. Sinteza începe cu formarea nucleotidelor purinice, precum: adenozin monofosfat (AMP) și guanozin monofosfat (GMP), având drept intermediar important inozin monofosfatul (IMP). Inozin monofosfatul este precursorul principal pentru AMP și GMP. În cadrul acestei sinteze, activitatea ridicată a unor enzime, cum ar fi fosforibozil pirofosfat (PRPP) sintetaza stimulează producția de purine. Reutilizarea purinelor implică reciclarea nucleotidelor degradate. Enzima hipoxantin fosforibozil transferaza (HPRT) joacă un rol cheie, refolosind hipoxantina și guanina pentru a produce nucleotide purinice, prevenind astfel degradarea lor completă. Deficiența acestei enzime duce la acumularea hipoxantinei. Hipoxantina este ulterior oxidată de enzima xantin-oxidază (XOD) la xantină și apoi la acid uric. La oameni, acidul uric este produsul final, deoarece nu există enzima uricază care să îl transforme în compuşi solubili. Metabolismul purinelor are loc în principal la nivel hepatic.[1,6,7]

Hiperuricemia apare în principal din cauza excreției insuficiente a uratului, fie renal, fie intestinal. Aproximativ 2/3 din urat se elimină prin rinichi, iar 1/3 prin intestin, unde bacteriile comensale îl metabolizează. Excreția uratului este controlată de transportori specifici în tubii proximali renali și în intestin. La nivel renal, uratul este filtrat liber în glomeruli, dar aproximativ 90% este resorbit în tubii proximali prin transportori specializați. Acești transportori sunt prezenți pe membranele apicale și laterobazale ale celulelor tubulare și reglează atât absorbția, cât și secreția uratului. URAT1 este transportorul principal responsabil de reabsorbție la nivel apical și face parte din familia transportorilor de anioni organici.[5]

37.2.5. Factori de risc

Tabel 37.2.5.1. Factori de risc implicați în apariția hiperuricemiei[2]

Factori de risc nemodificabili	Comentarii	Factori de risc modificabili	Comentarii
Vârstă	Prevalența hiperuricemiei/gutei crește cu înaintarea în vârstă	1. Compoziție corporală	• Obezitatea, grăsimea abdominală cresc riscul de hiperuricemie/gută; • Scăderea în greutate are efect protector.
Sex	Hiperuricemia/guta sunt mai frecvent întâlnite la sexul masculin și la femeile în postmenopauză	2. Factori alimentari	Factori de risc dietetici: • Alimente bogate în purine (fructe de mare, leguminoase, carne roșie); • Alcool; • Băuturi cu zahăr; • Dietă bogată în fructoză.
Factori genetici și etnici	Au fost identificate peste 20 de gene susceptibile pentru hiperuricemie/gută. Guta este mai frecventă la africani și asiatici decât la caucazieni	3. Medicație	Cresc nivelul de acid uric seric: • Diuretice (tiazidice); • Beta-blocante; • Aspirină în doză mică; • Pirazinamidă; • Etambutol; • Inhibitori de calcineurină; • Insulină; • Testosteron.

37.2.6. Clasificarea hiperuricemiei

În funcție de mecanismul de producere, hiperuricemiile pot fi primare și secundare.

Hiperuricemia primară apare în absența altor boli sistemice sau a unor factori declanșatori externi, de obicei având o componentă genetică sau idiopatică. Hiperuricemia idiopatică este cea mai

frecvent întâlnită, mecanismul apariției fiind reprezentat de o eliminare renală scăzută a acidului uric, asociată sau nu unei producții crescute a acestuia.

Erorile metabolice moștenite care pot produce hiperuricemie primară sunt: activitatea crescută a fosforibozilpirofosfat-sintetazei (transmitere X-linkată) și deficitul de hipoxantin-guanin-fosforiboziltransferază (HPRT), un exemplu fiind Sindromul Lesch-Nyhan în care HPRT este complet absentă.

Hiperuricemia secundară apare în contextul altor patologii, medicamente sau factori metabolici care pot influența nivelul de acid uric din organism. Afecțiuni care se asociază cu creșterea producției de acid uric sunt: diverse neoplazii (leucemii, limfoame, mielom multiplu), sindromul de liză tumorală, hemoliza cronică, anemii megaloblastice, psoriazis sever, rabdomioliza, consumul excesiv de fructoză, obezitatea și sindromul metabolic. Cauze de hiperuricemie secundară scăderii eliminării renale de acid uric: boală renală cronică, acidoza tubulară renală tip IV, cetoacidoza diabetică, hipotiroidismul, hipoparatiroidismul. Diverse medicamente (diuretice tiazidice, diuretice de ansă, aspirina în doze mici, citostatice, levodopa) pot reduce eliminarea renală a acidului uric. Există și boli metabolice moștenite care produc hiperuricemie secundară, precum boala von Gierke (deficitul de glucoză-6-fosfatază, boală de stocare a glicogenului de tip 1) cu transmitere autozomal recesivă.[8]

37.2.7. Tabloul clinic

Din punct de vedere clinic, hiperuricemia prezintă patru stadii și respectiv, forme clinice: hiperuricemia asimptomatică, criza acută de gută, guta intercritică și guta cronică.

1. *Hiperuricemia asimptomatică*

Majoritatea pacienților cu hiperuricemie asimptomatică niciodată nu dezvoltă gută. Riscul unui atac de gută crește direct proporțional cu nivelul seric de urat. Această etapă asimptomatică se finalizează odată cu apariția primului atac de gută.[8]

2. *Criza acută de gută*

Manifestarea inițială a gutei este reprezentată de un atac acut de artrită, de obicei monoarticular, cu debut brusc al tumefacției și durerii severe. Inflamația maximă apare în 12-24 ore. În 85-90% din cazuri crizele de gută apar la nivelul membrelor inferioare, prima articulație metatarsofalangiană fiind cel mai des afectată. Uneori atacul poate fi poliarticular, ceea ce poate crea confuzie în diagnostic.

Pe lângă articulații, pot fi afectate tendoanele, bursele sau articulațiile cu osteoartrită preexistentă. Implicarea articulațiilor axiale este rar întâlnită. Simptomele pot semăna uneori cu artrita septică deoarece pot coexista febra și leucocitoza. De obicei, atacul se remite în 3 - 14 zile chiar și fără tratament. Cu timpul, crizele vor deveni mai frecvente, dar mai puțin intense și pot afecta mai multe articulații. Forma poliarticulară este mai frecventă la pacienți cu boli mieloproliferative sau limfoproliferative sau la pacienți transplantați care se află sub tratament cu tacrolimus sau ciclosporină. Crizele dureroase apar mai ales noaptea sau dimineața devreme, când nivelul cortizolului este scăzut. În sezonul de primăvară crește riscul apariției atacurilor. După primul atac de gută, 60% dintre pacienți vor avea un al doilea atac în decurs de un an, iar 80% în decurs de trei ani. Examenul clinic relevă o articulație roșie, tumefiată, caldă, extrem de dureroasă, sensibilă la atingere. Crizele în stadiu cronic pot provoca o inflamație sistemică ce poate imita sepsisul.[8]

3. *Perioada intercritică*

În perioada ce urmează după un atac, pacientul nu prezintă simptome, dar hiperuricemia este persistentă și depunerea de cristale continuă, iar inflamația subclinică poate fi prezentă.[8]

4. *Guta cronică tofacee*

Apare la pacienții netratați sau tratați insuficient și duce la distrugerea progresivă a articulațiilor. Tofii, noduli subcutanați cu cristale de urat monosodic, apar în mod uzual după cel puțin 10 ani de la primul atac, dar pot să apară și mai devreme sub forma microtofilor. Aceștia pot fi: intraarticulari,

periarticulari sau extraarticulari și sunt localizați mai frecvent la degetele mâinilor și picioarelor, genunchi și bursa olecraniană. Tofii cauzează o artrită agresivă cu distrugeri osoase semnificative și deformări severe. La femeile aflate în postmenopauză cu boală renală cronică, tofii pot să apară înaintea atacurilor acute.[8]

37.2.8. Explorări paraclinice

1. Analiza lichidului sinovial

Identificarea cristalelor de urat monosodic prin microscopie polarizată este standardul de aur în diagnosticul gutei. Crizele de gută sunt caracterizate de prezența cristalelor de urat monosodic intracelulare în lichidul sinovial, care are aspect galben și tulbure, în conținutul căruia se remarcă prezența unui număr foarte mare de neutrofile. În artrita septică, lichidul e mai opac, galben-verzui, cu număr foarte mare de leucocite (>50.000/μL). Prezența cristalelor nu exclude artrita septică, deoarece acestea pot coexista. Artrocenteza este necesară pentru confirmare și pentru a exclude alte boli precum: artrita septică, boala Lyme sau pseudoguta.[8]

2. Analize de laborator

În atacurile de gută, leucocitele, viteza de sedimentare a hematiilor și proteina C reactivă sunt crescute, dar nespecifice. Acidul uric seric poate fi crescut, normal sau scăzut, 50% dintre pacienți neavând hiperuricemie în timpul atacului. Măsurarea acidului uric seric are valoare clinică doar după remisia atacului (după ≥ 2 săptămâni). Hiperuricemia susține diagnosticul, dar nu îl confirmă. Excreția urinară fracționată a acidului uric ajută la diferențierea cauzelor hiperuricemiei și la ghidarea tratamentului.[8]

3. Imagistică

Ecografia și tomografia cu energie dual (DECT) sunt utile, dar nu sunt de rutină. La ecografie, depozitele de urat monosodic apar ca semnul **conturului dublu**, care are o sensibilitate de 83% și o specificitate de 76%. DECT identifică uratul după atenuarea la două spectre de raze X, având sensibilitate de 87% și specificitate de 84%.[8]

37.2.9. Diagnostic

Tabelul 37.2.9.1. Criteriile de diagnostic pentru gută conform ACR/EULAR 2015[9]

Domeniu/Criteriu	Categorie	Punctaj
Pasul 1: Criteriu de intrare	Cel puțin un episod de tumefiere, durere sau sensibilitate la nivelul unei articulații periferice sau burse	
Pasul 2: Criteriu suficient	Prezența cristalelor de urat monosodic în lichidul sinovial al unei articulații sau burse simptomatice, sau la nivelul unui tof (depunere de cristale vizibilă/palpabilă)	
Implicare a articulațiilor/burselor afectate în timpul episodului	Glezna sau mijlocul piciorului, ca parte a episodului monoarticular/oligoarticular, fără implicarea articulației metatarsofalangiene I	3
	Afectarea articulației metatarsofalangiene, ca parte a episodului mono- sau oligoarticular	2
Caracteristici ale episodului clinic: 1. Eritem al articulației afectate (observată de medic/raportată de pacient); 2. Nu suportă atingerea sau presiunea asupra articulației afectate;	1 caracteristică clinică	1
	2 caracteristici clinice	2
	3 caracteristici clinice	3

3. Dificultate la mers sau incapacitatea de a folosi articulația afectată		
Evoluția pe parcursul episodului acut: Persistența continuă a ≥2 dintre următoarele criterii (+/-tratamentul antiinflamator): 1. Timpul până la durerea maximă <24 ore; 2. Rezoluția simptomelor în ≤14 zile; 3. Rezoluția completă între episoadele simptomatice	1 Episod acut tipic	1
	Episoade tipice recurente	2
Tof gutos clinic evident: Nodul cutanat albicios sau care se drenează, adesea cu vascularizație vizibilă, situat în locații tipice (articulații, urechi, bursa olecraniană, pulpele degetelor, tendon Ahilean)	Prezent	4
	LABORATOR	
Acid uric seric (metoda uricazei): Ideal, măsurarea în afara unui atac de gută (la >4 săptămâni de la începutul unui episod) și fără tratament pentru scăderea nivelului de acid uric (se va considera cea mai mare valoare)	Acid uric <4 mg/dL (<0,24 mmol/L)	-4
	Acid uric <6-8 mg/dL (<0,36-0,48 mmol/L)	2
	Acid uric 8-<10 mg/dL (0,48-<0,60 mmol/L)	3
	Acid uric ≥10 mg/dL (≥0,60 mmol/L)	4
Analiza lichidului sinovial: În timpul unui episod simptomatic (observator instruit)	Cristale de urat monosodic absente	-2
	IMAGISTICĂ	
Imagistică sugestivă pentru depunerea de urat (vreodată) într-o articulație sau bursă simptomatică	Semnul conturului dublu la ultrasonografie sau dovadă a prezenței depozitelor de urați la DECT	4
Imagistică sugestivă pentru afectare articulară în gută	Radiografie a mâinilor și/sau picioarelor ce demonstrează prezența cel puțin a unei eroziuni	4
Scor ≥8 puncte= GUTĂ Scor <8 puncte= FĂRĂ GUTĂ		

37.2.10. Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial *al acceselor acute de gută* include:[8] pseudoguta (depunere de cristale de pirofosfat de calciu), boala prin depunere de fosfat de calciu bazic, artrita septică (artrita cristalină și artrita septică pot coexista), osteoartrita, artrită psoriazică, celulita, traumatisme.

Diagnosticul diferențial *al gutei tofacee* cuprinde:[8] dactilita, artrită reumatoidă, osteomielita.

37.2.11. Complicații

Nivelul crescut de acid uric reprezintă un factor de risc important în apariția hipertensiunii arteriale, sindromului metabolic, rezistenței la insulină, dislipidemiei, diabetului zaharat (DZ) tip 2, bolii renale și evenimentelor cardiovasculare (boli coronariene, accident vascular cerebral). Multiple studii epidemiologice au indicat corelații între hiperuricemie și debutul acestor boli. Kuwabara și colaboratorii au demonstrat că hiperuricemia asimptomatică este asociată cu un risc ridicat de boli cardiometabolice chiar și în absența unor comorbidități evidente. Zhi și colaboratorii au confirmat implicarea acidului uric în insulinorezistență la nivelul cardiomiocitelor, atât *in vivo*, cât și *in vitro*.[1,10,11]

Tabelul 37.2.11.1. Complicațiile hiperuricemiei[1]

Boală	Simptome/ Semne clinice	Mecanisme legate de hiperuricemie
Gută	• Artrită; • Tofi și pierderea mobilității; • Distrugerea cartilajului și osului	• Inflamazomul NLRP3 care coordonează cascada inflamatorie la depunerea cristalelor de urat monosodic; • Secreția de citokine de către macrofage și neutrofile
Boli renale	• Boală renală cronică; • Nefrolitiază; • Leziuni renale acute	• Vasoconstricție renală prin inflamație; • Stres oxidativ și disfuncție endotelială; • Activarea sistemului renină-angiotensină de către acidul uric
Sindrom metabolic	• Obezitate centrală; • Hipertensiune arterială; • Hiperglicemie; • HDL-colesterol scăzut	• Rezistență la insulină și dislipidemie; • Consum excesiv de acid uric; • Disfuncție renală; • Stres oxidativ și inflamație
Boală cardiovasculară	• Hipertensiune arterială; • Fibrilație atrială; • Boală coronariană; • Insuficiență cardiacă	• Disfuncție endotelială și inflamație cronică; • Efectele ischemice ale xantin-oxidazei asupra țesuturilor; • Leziuni vasculare
Hipertensiune arterială	• Presiune ridicată a sângelui în artere	• Stres oxidativ; • Activitatea intracelulară a uratului; • Disfuncție endotelială și afectare vasculară
Degenerare intervertebrală	• Durere de spate și rigiditate; • Compresie nervoasă și amorțeli; • Limitarea mișcărilor	• Stres oxidativ și inflamație; • Disfuncție microvasculară; • Leziuni celulare
Diabet zaharat	• Obezitate; • Rezistență la insulină; • Neuropatie periferică	• Rezistența la insulină și hiperinsulinemie; • Consum crescut de fructoză; • Stres oxidativ și inflamație

37.2.12. Tratament

Hiperuricemia poate fi asimptomatică sau simptomatică, cele două forme necesitând abordări terapeutice diferite. Tratamentul include două direcții principale: intervenții non-farmacologice și terapie medicamentoasă, adaptate în funcție de prezentarea clinică și factorii individuali de risc, pentru a preveni complicațiile.[1]

37.2.12.1. Hiperuricemia asimptomatică

Intervențiile non-farmacologice ale stilului de viață sunt esențiale, în special în formele asimptomatice. Modificările dietetice (dieta săracă în purine, evitarea alcoolului, a băuturilor îndulcite cu zahăr, a meselor copioase, a cărnii și a fructelor de mare) pot reduce acidul uric cu 10-15%. Totuși, interzicerea completă a purinelor nu este recomandată, deoarece reduce nivelul acidului uric cu doar 1 mg/dL și este dificil de susținut pe termen lung. Vitamina C (500-1000 mg/zi) cu efect ușor uricozuric și acidul folic pot ajuta la scăderea uratului seric. Scăderea ponderală sau controlul greutății corporale după caz, sunt de asemenea foarte importante în managementul bolii.

În cazuri speciale, se indică tratament chiar și în lipsa simptomelor. La pacienții oncologici aflați sub radioterapie sau chimioterapie cu risc de nefropatie urică este necesară hidratarea intravenoasă și administrarea inhibitorilor de xantin-oxidază (exemplu: allopurinol, febuxostat). Decizia de a începe

tratamentul medicamentos în hiperuricemia asimptomatică rămâne controversată și trebuie luată în funcție de factorii de risc individuali.[1]

Tabelul 37.2.12.1. Principii fundamentale în managementul gutei conform EULAR 2016[9]

Principii fundamentale	
1. Educația pacientului și tratamentul ghidat în funcție de valoarea acidului uric seric	• Informarea pacienților despre fiziopatologia gutei, opțiunile terapeutice disponibile, comorbiditățile asociate și importanța controlului susținut al acidului uric seric; • Pentru remisia bolii este esențială utilizarea strategiei „treat-to-target", cu menținerea acidului uric seric sub valoarea țintă; • Eficiență în creșterea aderenței la tratament și în obținerea unui control optim al valorilor acidului uric seric
2. Intervenții privind stilul de viață	• Scădere ponderală (când se impune); • Evitarea consumului de alcool (bere și băuturi spirtoase) și a băuturilor cu zahăr; • Evitarea meselor copioase, excesului de carne/fructe de mare; • Încurajarea consumului de lactate degresate; • Activitatea fizică regulată
3. Screeningul comorbidităților și al factorilor de risc cardiovascular	• Boala cronică de rinichi, hipertensiunea arterială, dislipidemia, obezitatea, DZ, boli cardiovasculare și fumat; • Hiperuricemia și guta sunt factori de risc independenți pentru patologia cardiovasculară și mortalitate; • În momentul diagnosticului, estimarea eGFR și monitorizarea acesteia

Cele 11 recomandări finale în tratamentul pacienților cu gută conform EULAR 2016:

1. *Tratamentul prompt și rapid al acceselor acute de gută*

Accesele de gută necesită tratament prompt, cât mai precoce posibil, iar pacienții trebuie educați să se trateze imediat ce apar primele simptome de avertizare. Alegerea medicației trebuie să țină cont de: contraindicații, experiența anterioară a pacientului cu diverse medicamente, momentul inițierii tratamentului raportat la debutul puseului, numărul și tipul articulațiilor afectate.

Pacienții cu gută au de regulă multiple comorbidități și necesită scheme terapeutice complexe, motiv pentru care este necesară o recomandare globală privind alegerea medicației potrivite pentru administrarea în puseuri. Colchicina este eficientă dacă este administrată în primele 12 ore de la debutul simptomatologiei. Prin urmare se recomandă adoptarea strategiei „pill in the pocket"- „pilula în buzunar", adică pacienții să fie educați și să aibă medicamentul la îndemână pentru a-l putea administra imediat ce apar primele simptome.[9]

2. *Opțiuni terapeutice de primă linie în puseurile de gută*:

- Colchicina (administrată în primele 12 ore de la debutul puseului): doza inițială de 1 mg, urmată după o oră de 0,5 mg în prima zi;
- Și/sau un antiinflamator nesteroidian (AINS);
- Sau corticosteroizi administrați oral (30-35 mg prednisolon/zi, timp de 3-5 zile);
- Sau aspirația lichidului intra-articular și injectarea intra-articulară de corticosteroizi.

Colchicina și AINS trebuie evitate la pacienții cu insuficiență renală severă. Colchicina nu trebuie administrată pacienților care primesc inhibitori puternici ai P-glicoproteinei și/sau ai CYP3A4, precum ciclosporina sau claritromicina. Recomandările actuale susțin terapia combinată, cum ar fi: colchicina împreună cu un AINS sau colchicina împreună cu corticosteroizi, în special la pacienții cu gută severă. La pacienții cu insuficiență renală severă (eGFR <30 mL/min/1,73m^2), colchicina nu este recomandată din cauza clearance-ului redus și a riscului de supradozaj.

Sunt disponibile mai multe dovezi privind eficacitatea colchicinei, AINS și a corticosteroizilor orali. Un studiu dublu-orb publicat de Janssens, van de Lisdonk și colaboratorii a arătat că prednisolonul (35 mg/zi timp de 5 zile) are eficiență similară cu naproxenul (2x500 mg/zi) în tratamentul puseurilor.[9,12] Alt studiu a confirmat eficiența similară a prednisonului oral (30 mg/zi timp de 5 zile) cu cea a indometacinei[13], iar studiul AGREE a demonstrat faptul că o doză mică de colchicină (1,8 mg în primele 12 ore) este la fel de eficientă ca doza maximă (4,8 mg), dar cu un profil de siguranță superior, apropiat de placebo.[14]

3. *La pacienți cu puseuri frecvente și contraindicații pentru colchicină, AINS și corticosteroizi (orali sau injectabili), se recomandă optarea pentru blocanți ai IL-1.*

Infecțiile active reprezintă o contraindicație pentru utilizarea acestor medicamente din cauza riscului de sepsis. După controlul accesului de gută utilizând blocanți ai IL-1, tratamentul hipouricemiant trebuie ajustat pentru a atinge ținta dorită a acidului uric seric. Mai multe studii au demonstrat faptul că anticorpul monoclonal anti-IL-1β *canakinumab* (150 mg subcutanat, o doza) este superior triamcinolonului acetonid (40 mg subcutanat, o doză) în ceea ce privește reducerea durerii la pacienții care prezintă contraindicații, intoleranță sau lipsă de răspuns la AINS și/sau colchicină. Pe baza acestor date, canakinumab este aprobat în Europa, doar pentru pacienții care nu pot utiliza colchicină, AINS sau corticosteroizi. Este important ca după ameliorarea simptomelor acute cu canakinumab, uricemia să fie redusă eficient prin ajustarea tratamentului hipouricemiant, mai ales în cazul pacienților cu gută severă.

Deși încă nu există studii randomizate pentru *anakinra* (antagonist al receptorului IL-1), mai multe cazuri studiate sugerează faptul că este eficientă în reducerea durerii în accesele de gută la doze de 100 mg subcutanat zilnic.[9]

4. *Profilaxia viitoarelor puseuri trebuie explicată și discutată în detaliu cu pacientul. Se recomandă administrarea tratamentului profilactic în primele 6 săptămâni de tratament hipouricemiant.*

Tratamentul profilactic recomandat este colchicina în doze de 0,5-1 mg/zi, doza fiind redusă la pacienții cu insuficiență renală, iar în cazul tratamentului concomitent cu statine, atât medicul, cât și pacientul trebuie informați în legătură cu potențialul risc de toxicitate neurologică și musculară asociat colchicinei. Anumite studii clinice au sugerat faptul că administrarea unor doze mici de colchicină poate reduce riscul evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții cu antecedente de boli coronariene.[9,15]

5. *Tratamentul hipouricemiant ar trebui luat în considerare pentru fiecare pacient cu diagnostic de gută, încă de la prima prezentare.*

Tratamentul hipouricemiant este recomandat la toți pacienții cu puseuri recurente (≥ 2/an), tofi gutoși, artropatie urică sau litiază renală cu calculi de urat.

Inițierea tratamentului hipouricemiant este recomandată cât mai aproape de momentul diagnosticului, mai ales la persoane tinere (vârsta <40 ani), persoane cu nivel al uricemiei foarte mare (>8 mg/dL sau >480 μmol/L) și/sau cu comorbidități precum insuficiența renală, hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă. Tratamentul hipouricemiant permite dizolvarea depozitelor de cristale și dispariția manifestărilor clinice ale gutei, dacă se menține uricemia la nivelul țintă. Este recomandată inițierea precoce a tratamentului pentru prevenirea acumulării cristalelor și a complicațiilor pe termen lung. Administrarea inhibitorilor de xantin-oxidază (allopurinol) poate avea beneficii renale și cardiovasculare suplimentare.[9]

6. *Pacienții aflați sub tratament hipouricemiant necesită monitorizarea nivelului acidului uric seric și menținerea acestuia sub 6 mg/dL (360 μmol/L).*

La cei cu forme severe de gută (tofi gutoși, artropatie cronică, pusee frecvente) se recomandă un prag mai redus al acidului uric seric sub 5 mg/dL (300 μmol/L), până la dizolvarea completă a cristalelor și remiterea manifestărilor, ulterior acidul uric seric poate fi menținut sub 6 mg/dL, evitând

formarea de noi cristale. Această strategie „treat-to-target” este încă recomandată, deoarece valorile acidului uric seric sub 6 mg/dL se află sub punctul de saturație pentru uratul monosodic, permițând astfel dizolvarea depozitelor de cristale, iar viteza de dizolvare a cristalelor este direct proporțională cu scăderea nivelului de acid uric seric.[9]

7. *Tratamentul hipouricemiant trebuie inițiat cu doză mică, ulterior titrat progresiv până la atingerea valorii țintă a acidului uric seric, care trebuie menținută pe tot parcursul vieții.*

Titrarea progresivă a tratamentului hipouricemiant este recomandat pentru toți pacienții deoarece: reduce riscul de apariție a puseurilor în faza de inițiere a tratamentului și îmbunătățește aderența la tratament care e cel mai adesea scăzută.[9]

8. *Dacă funcția renală e normală, allopurinolul este hipouricemiantul de primă linie*.

Se va începe cu 100 mg/zi și se va crește doza cu câte 100 mg la fiecare 2-4 săptămâni, până la atingerea valorii țintă a acidului uric seric (<6 mg/dL). Allopurinolul are o eficiență dovedită, cost redus și un profil de siguranță bun. Titrarea lentă a dozelor reduce riscul de apariție a reacțiilor cutanate severe și frecvența puseelor la inițiere. Dacă nivelul acidului uric seric nu este controlat cu allopurinol în doză optimă, se recomandă fie schimbarea tratamentului cu Febuxostat (80-120 mg/zi), un inhibitor selectiv de xantin-oxidază cu eficiență superioară sau adăugarea/schimbarea cu un uricozuric precum Benzbromarona (50-200 mg/zi) sau Probenecid (1-2 g/zi). În cazurile refractare se recomandă asocierea unui uricozuric la allopurinol, care s-a demonstrat a fi eficientă.[9]

9. *În insuficiență renală, doza maximă de allopurinol trebuie ajustată la clearance-ul creatininei*.

Dacă nu se va atinge ținta dorită, se recomandă trecerea la Febuxostat sau utilizarea Benzbromaronei cu sau fără allopurinol, excepția fiind pacienții cu eGFR <30 mL/min/1,73m^2. Principala îngrijorare este reprezentată de riscul de reacții cutanate severe, inclusiv sindromul Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică, severitatea acestora fiind mai mare la pacienții cu insuficiență renală prin acumularea oxypurinolului. Febuxostat reprezintă o alternativă eficientă în boala renală cronică, deoarece este metabolizat la nivel hepatic și nu necesită ajustări semnificative. Benzbromarona poate fi folosită în insuficiența renală moderată eGFR ≥30 mL/min/1,73m^2, deoarece este metabolizată hepatic, dar este contraindicată la eGFR <30 mL/min/1,73m^2.[9]

10. *Pegloticaza este indicată la pacienții cu gută tofacee cronică severă, invalidantă, confirmată prin prezența cristalelor și cu o calitate a vieții marcat afectată, la care ținta acidului uric seric nu poate fi atinsă cu nici o altă terapie disponibilă*.

Pegloticaza este o uricază pegylată, derivată din bacteria Escherichia coli modificată genetic. Este recomandată doar după eșecul altor tratamente convenționale. Nu există încă un consens clar asupra duratei terapiei cu Pegloticază. Se recomandă evaluarea posibilității tranziției la un tratament hipouricemiant oral după dizolvarea tofilor.[9]

11. *La pacienții cu gută sub tratament cu diuretice tiazidice sau de ansă, se recomandă înlocuirea diureticului dacă este posibil. În hipertensiune arterială se vor lua în considerare losartanul sau blocantele canalelor de calciu, iar în displipidemie statinele sau fenofibratul*.

Diureticele tiazidice și de ansă cresc nivelul acidului uric și astfel pot precipita sau agrava guta. Losartanul (antagonist al receptorului de agiotensina 1) are proprietăți uricozurice, fiind singurul antihipertensiv cu acest efect documentat. Blocantele canalelor de calciu (ex.: amlodipină) se asociază cu un risc mai redus de apariție a gutei. Statinele și fenofibratul prezintă efecte uricozurice dovedite și sunt utile în controlul comorbidităților metabolice, având în același timp o influență pozitivă asupra hiperuricemiei.[9]

Tabelul 37.2.12.2. Terapii utilizate în tratamentul hiperuricemiei[1]

Substanța	Caracteristici
Allopurinol	• Caracteristici: inhibitor al xantin-oxidazei, terapie de primă linie, larg disponibilă; • Indicații: reducerea acidului uric la ținta dorită, dificilă datorită monitorizării insuficiente, aderenței scăzute și dozării inadecvate; • Limitări și efecte adverse: sindrom de hipersensibilitate (erupție cutanată, eozinofilie, leucocitoză, febră), hepatită, nefrită interstițială, reacții cutanate; • Posologie: doze mici: 50-100 mg/zi oral, crescute săptămânal până la 200-300 mg/zi; doze moderate/mari: încep cu 100 mg/zi, crescute până la 400-600 mg/zi; • Beneficii clinice: tratamentul și prevenirea gutei, reducerea riscului cardiovascular și îmbunătățirea funcției renale la copii.
Febuxostat	• Caracteristici: inhibitor al xantin-oxidazei, pentru scăderea nivelului acidului uric; • Indicații: reduce riscul de decompensare la pacienții cu insuficiență cardiacă; • Limitări și efecte adverse: dureri musculare, disconfort gastric, erupții cutanate, diaree, creșteri ale enzimelor hepatice; • Posologie: inițial 20-40 mg/zi oral, crescut la 80 mg/zi după 2 săptămâni dacă acidul uric seric > 6 mg/dL; • Beneficii clinice: mai eficient decât allopurinolul în atingerea țintei acidului uric <6 mg/dL, efecte nefroprotectoare și cardioprotectoare, risc redus de evenimente cerebrale, cardiovasculare și renale.
Topiroxostat	• Caracteristici: inhibitor de xantin-oxidază și ABCG2, reduce acidul uric seric menținând funcția renală; • Indicații: impact pozitiv asupra excreției urinare de albumină; • Limitări: poliartrită, nazofaringită, risc crescut de afectare hepatică; • Posologie: 20-80 mg x 2/zi; • Beneficii: proprietăți nefroprotectoare, reduce presiunea ventriculară stângă.
Probenecid	• Caracteristici: inhibitor URAT1 și OAT1/OAT3, afectează eliminarea organică și reabsorbția tubulară a uratului; • Indicații: tratament pentru disfuncție renală; • Limitări și efecte adverse: tulburări gastrointestinale, reacții alergice, nefrolitiază, reacții de hipersensibilitate; • Posologie: 250 mg x 2/zi pentru o săptămână, ulterior crescut până la maxim 2 g/zi; • Beneficii clinice: îmbunătățește funcția cardiacă și sensibilitatea cardiomiocitelor la calciu in vitro.
Benzbromarona	• Caracteristici: inhibitor URAT1 și GLUT9; • Indicații: reduce riscul de boală renală cronică comparativ cu allopurinolul; • Limitări: erupții cutanate, creșteri ale enzimelor hepatice, hepatotoxicitate; • Posologie: 12,5-50 mg/zi, maxim 100 mg/zi; • Beneficii: reduce progresia bolii renale, riscul de insuficiență renală terminală, primul atac de gută și riscul de diabet zaharat tip, reduce disfuncția endotelială.
Lesinurad	• Caracteristici: inhibitor URAT1 și OAT4, utilizat în combinație cu inhibitorii de xantin-oxidază; • Indicații: pentru pacienți care nu ating ținta acidului uric seric doar cu inhibitor de xantin-oxidază; • Limitări și efecte adverse: insuficiență renală, evenimente cardiovasculare; • Posologie: 200 mg/zi oral, în combinație cu inhibitor de xantin-oxidază; • Beneficii: adjuvant terapeutic când inhibitorii de xantin-oxidază nu sunt suficienți.
Rasburicaza	• Caracteristici: uricază, utilizată pentru prevenția sindromului de liză tumorală în terapia cancerului; • Indicații: nu este recomandată pentru hiperuricemia asimptomatică; • Limitări și efecte adverse: anafilaxie, methemoglobinemie; • Posologie: 0,2 mg/kg i.v. infuzat 30 minute pe zi, până la 5 zile; • Beneficii clinice: prevenirea și tratamentul sindromului de liză tumorală.
Pegloticaza	• Caracteristici: uricază;

	• Indicații: aprobată pentru adulți cu gută rezistentă la terapiile convenționale, când nivelurile acidului uric rămân ridicate chiar și la doze maxime de inhibitori de xantin-oxidază sau când aceștia sunt contraindicați; • Limitări și efecte adverse: reacții la perfuzie, atacuri de gută, anafilaxie, risc ridicat de evenimente cardiovasculare; • Posologie: doza inițială de 8 mg perfuzie intravenoasă la fiecare 2 săptămâni, administrată concomitent cu metotrexat 15 mg pe săptămână oral; • Beneficii clinice: folosită în guta tofică refractară.
Tranilast	• Caracteristici: agent antiinflamator, inhibitor al transportorilor renali URAT1, GLUT9; • Indicații: inhibă URAT1 și GLUT9, reducând reabsorbția acidului uric; • Limitări și efecte adverse: afectare hepatică, trombocitopenie imună, cistită eozinofilică, polimiozită eozinofilică; • Posologie: doze variate de 300 mg, 600 mg și 900 mg/zi; • Beneficii clinice: reduce inflamația asociată cristalelor de urat.

37.2.13. Nutriția în hiperuricemie

Alimentația joacă un rol important în apariția episoadelor acute dureroase, cu implicații atât pe termen scurt, cât și pe termen lung.

Dieta ideală la pacienții cu hiperuricemie presupune evitarea alimentelor bogate în purine precum: crustaceele, viscerele (ficatul și rinichii), anumite tipuri de pește conservat (sardine) și băuturi alcoolice. Aceasta are ca scop reducerea sintezei de acid uric, produsul final al metabolismului purinelor. Deși această dietă este recomandată pentru controlul gutei, reducerea purinelor poate fi dificilă pe termen lung, iar înlocuirea acestora cu alți macronutrienți (grăsimi și carbohidrați) poate limita beneficiile. Scăderea acidului uric seric în urma unei diete sărace în purine este modestă, de aproximativ 1 mg/dL, ceea ce justifică necesitatea terapiei medicamentoase pentru atingerea țintelor dorite. Managementul nutrițional în hiperuricemie și gută trebuie să echilibreze atât obiectivele pe termen scurt (reducerea riscului de crize), cât și pe termen lung (controlul acidului uric și prevenția complicațiilor cardiometabolice). Dietele sărace în purine, cu evitarea alimentelor bogate în purine de origine animală și consumul regulat de legume, fructe, produse lactate și cafea par a fi elemente benefice.[16]

37.2.14. Prognostic

Prognosticul hiperuricemiei depinde în mare parte de prezența tratamentului, comorbiditățile asociate și de momentul debutului bolii. În lipsa unui tratament adecvat, hiperuricemia poate progresa silențios, având un impact negativ asupra sănătății cardiovasculare, renale și articulare. Prognosticul este mai rezervat la pacienții cu debut precoce sau cu comorbidități cardiovasculare, cu risc mai mare de mortalitate și complicații severe.

Cu o terapie corectă și susținută, care combină intervențiile farmacologice și cele non-farmacologice legate de stilul de viață, majoritatea pacienților pot avea o evoluție favorabilă, cu control eficient al nivelului acidului uric seric și o reducere a riscului de complicații. În plus, noile direcții terapeutice precum medicina personalizată, modificarea microbiotei intestinale, utilizarea probioticelor, oferă perspective promițătoare în controlul pe termen lung al hiperuricemiei și gutei.[1,8]

Bibliografie:

1. Du L, Zong Y, Li H, Wang Q, Xie L, Yang B, et al. Hyperuricemia and its related diseases: mechanisms and advances in therapy. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2024;9(1):212.
2. Timsans J, Palomäki A, Kauppi M. Gout and hyperuricemia: a narrative review of their comorbidities and clinical implications. Journal of clinical medicine. 2024;13(24):7616.

3. Moulin-Mares SR, Zaniqueli D, Oliosa PR, Alvim RO, Bottoni JP, Mill JG. Uric acid reference values: report on 1750 healthy Brazilian children and adolescents. Pediatric Research. 2021;89(7):1855–60.
4. Evans P, Prior J, Belcher J, Hay C, Mallen C, Roddy E. Gender-specific risk factors for gout: a systematic review of cohort studies. Adv Rheumatol. 2019; 59: 24.
5. Ahn EY, So MW. The pathogenesis of gout. Journal of rheumatic diseases. 2025;32(1):8–16.
6. Mizukoshi T, Yamada S, Sakakibara S ichi. Spatiotemporal regulation of de novo and salvage purine synthesis during brain development. eneuro. 2023;10(10).
7. Tran DH, Kim D, Kesavan R, Brown H, Dey T, Soflaee MH, et al. De novo and salvage purine synthesis pathways across tissues and tumors. Cell. 2024;187(14):3602–18.
8. Afzal M, Rednam M, Gujarathi R, Widrich J. Gout. În: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Disponibil la: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31536213
9. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Annals of the rheumatic diseases. 2017;76(1):29–42.
10. Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, Nakagawa T, Roncal-Jimenez CA, Andres-Hernando A, et al. Asymptomatic hyperuricemia without comorbidities predicts cardiometabolic diseases: five-year Japanese cohort study. Hypertension. 2017;69(6):1036–44.
11. Zhi L, Yuzhang Z, Tianliang H, Hisatome I, Yamamoto T, Jidong C. High uric acid induces insulin resistance in cardiomyocytes in vitro and in vivo. PloS one. 2016;11(2):e0147737.
12. Janssens HJ, Janssen M, Van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. The Lancet. 2008;371(9627):1854–60.
13. Rainer TH, Cheng CH, Janssens HJ, Man CY, Tam LS, Choi YF, et al. Oral prednisolone in the treatment of acute gout: a pragmatic, multicenter, double-blind, randomized trial. Annals of internal medicine. 2016;164(7):464–71.
14. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, Kook KA, Crockett R, Davis MW. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: twenty-four–hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. Arthritis & Rheumatism. 2010;62(4):1060–8.
15. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. Journal of the American College of Cardiology. 2013;61(4):404–10.
16. Zhang Y, Chen S, Yuan M, Xu Y, Xu H. Gout and diet: a comprehensive review of mechanisms and management. Nutrients. 2022;14(17):3525.

Capitolul 37.3. Hemocromatoza

Maria-Gabriela Rezmüves, Mariana Cornelia Tilinca

37.3.1. Definiție

Hemocromatoza reprezintă un grup de afecțiuni metabolice caracterizate prin dereglarea absorbției fierului de la nivel intestinal care determină acumularea în exces a acestuia în organism și depozitarea lui în celulele parenchimatoase, provocând leziuni structurale și funcționale ale organelor.[1,2]

Hemocromatoza poate fi primară (ereditară) sau secundară (dobândită).[3]

Hemocromatoza primară apare ca o consecință a unor mutații genetice, cel mai des fiind implicată *gena HFE*, localizată pe brațul scurt al cromozomului 6, cu transmitere autozomal recesivă.[2]

Hemocromatoza secundară este mult mai frecventă decât hemocromatoza primară și apare ca urmare a supraîncărcării organismului cu fier în cadrul altor boli.[2] Printre cele mai întâlnite cauze ale hemocromatozei secundare se numără: afecțiunile hematologice cu necesar de transfuzii cu masă eritrocitară (sindromul mielodisplazic, talasemia, anemia aplastică, anemia sideroblastică, anemia hemolitică cronică), boala renală cronică, bolile hepatice cronice (ciroza hepatică, boala hepatică alcoolică etc.).[2,3]

37.3.2. Epidemiologie

Hemocromatoza primară, cu o prevalență de aproximativ 1 la 250 la rasa caucaziană, reprezintă patologia genetică cel mai frecvent întâlnită în Europa.[2] Purtătorii mutației p.C282y homozigot prezintă risc mai crescut pentru supraîncărcarea cu fier, reprezentând 80-90% din totalul hemocromatozelor ereditare cu origini nord-europene. Semnele și simptomele din cadrul hemocromatozei primare apar, în general, la vârsta adultă. La purtătorii mutației p.C282Y homozigot simptomatologia apare la vârsta de peste 40 ani la bărbați și peste 50 ani la femei. Femeile sunt mai predispuse să dezvolte simptome de hemocromatoză după menopauză atunci când nu mai pierd fier prin cicluri menstruale și sarcină.[1,4,5,6]

37.3.3. Fiziopatologie

Fierul este un oligoelement esențial pentru organismul uman. La adulți, cantitatea totală de fier din organism este estimată la aproximativ 3-4 g, în timp ce pierderile sunt de aproximativ 2-3 mg/zi. Pentru menținerea unui echilibru, organismul trebuie să asimileze din alimentație o cantitate similară cu pierderile.[7] Cea mai mare parte a absorbției fierului are loc în duoden și în jejunul superior prin enterocitele mature. Fierul non-hemic din dietă se regăsește sub formă de ion feric (Fe^{3+}) și necesită reducerea la forma feroasă (Fe^{2+}) pentru a putea fi absorbit. Reacția de reducere are loc fie prin mecanisme chimice, fie prin acțiunea feroreductazelor localizate la nivelul marginii în perie a enterocitelor, precum citocromul B duodenal (CYBRD1 sau DCYTB), care utilizează acidul ascorbic ca și cofactor.[7,8]

Transportul fierului bivalent în interiorul enterocitelor este mediat de transportorul DMT1 (divalent metal transporter 1), fiind dependent de protonii din secreția gastrică.[8] O parte din fierul ajuns în enterocite, rămâne la acest nivel, fiind fie stocat, fie utilizat pentru necesitățile metabolice ale celulei. Ulterior, acest fier este eliminat odată cu descuamarea fiziologică a enterocitelor. Restul fierului este exportat din enterocite prin membrana bazolaterală cu ajutorul feroportinei, o proteina transportoare, exprimată și în macrofagele splenice, unde contribuie la reciclarea fierului provenit din degradarea eritrocitelor senescente. Transportul ionilor de Fe^{2+} prin intermediul feroportinei este mediat de ceruloplasmina serică și de hephaestina intestinală, care catalizează oxidarea Fe^{2+} în Fe^{3+}.[8,9]

Transferina este proteina responsabilă de transportul plasmatic al fierului, pe care îl menține într-o formă non-reactivă în timpul circulației prin plasmă și prin lichidul extravascular, iar ulterior îl eliberează către celulele care exprimă *receptori specifici pentru transferină* (TfR).[9,10]

TfR1 (transferrin receptor 1) este exprimat preponderent la nivelul limfocitelor active și a precursorilor eritroizi. Acesta recunoaște și leagă selectiv transferina încărcată cu fier pe care o internalizează prin endocitoză mediată de receptor, un proces cunoscut sub denumirea de „ciclul transferinei". În interiorul endozomilor, feroreductazele din familia STEAP reduc fierul la forma sa bivalentă (Fe^{2+}), care este apoi transportat în citoplasmă de către DMT1. În celulele eritroide, fierul este ulterior transferat activ în mitocondrii cu ajutorul proteinei transportoare - mitoferină, pentru a fi utilizat în sinteza moleculelor de hem.[9,10]

Feritina este cea de-a doua moleculă majoră implicată în stocarea fierului. Cea mai mare parte din cantitatea de feritină din organism este utilizată pentru depozitarea intracelulară a fierului, iar o mică parte este glicozilată și secretată în plasmă. Concentrația plasmatică a feritinei reflectă nivelele depozitelor de fier din organism, deși rolul fiziologic al acesteia nu este pe deplin elucidat. Producția de feritină scade atunci când rezervele de fier ale organismului sunt reduse, permițând fierului intracelular să fie utilizat în procesele celulare esențiale, în loc să fie stocat. În schimb, când fierul este în exces, sinteza feritinei crește pentru a permite stocarea suplimentară și a preveni toxicitatea. Feritina este precursorul hemosiderinei, o macromoleculă care conține fier.[11, 12]

Hepcidina este un hormon sintetizat de hepatocite, responsabil de absorbția fierului de la nivel intestinal și de eliberarea acestuia din depozite prin blocarea feroportinei. Inițial, s-a considerat că hepcidina are rol în imunitate, dar ulterior s-a dovedit faptul ca este un hormon cheie în reglarea homeostaziei fierului. Hepcidina acționează prin legarea de feroportină, declanșând o reacție de tirozinfosforilare, urmată de internalizarea și degradarea sa lizozomală. Astfel, eliminarea feroportinei de pe suprafața celulelor inhibă eliberarea fierului în circulație. În intestinul subțire, acest mecanism determină reținerea fierului în enterocite, blocând absorbția sa sistemică. Scăderea concentrației serice de fier se produce prin depozitarea acestuia fie în macrofagele sistemului reticulo-endotelial, după eliberarea din eritrocitele senescente, fie în hepatocite, în cazul fierului provenit din alimentație.[7, 9, 12, 13]

Nivelul seric al hepcidinei este reglat la nivel hepatic, în timp ce eliminarea acesteia se realizează la nivel renal. Controlul expresiei hepcidinei se face prin reglarea transcripției genei sale: ARNm crește în cazul supraîncărcării cu fier și scade în condiții de deficit al acestuia. Hipoxia, anemia și eritropoieza ineficientă determină o scădere similară a nivelului de ARNm al hepcidinei, iar administrarea de lipopolizaharide bacteriene și diverse inflamații stimulează creșterea transcripției genei hepcidinei.[7, 9, 12, 13]

Hepcidina răspunde la semnalele mediate de genele HFE, TfR2 și HJV. Mutațiile acestor gene determină apariția hemocromatozei ereditare, ducând la producția endogenă insuficientă de hepcidină, inadecvată în raport cu rezervele de fier ale organismului, iar ca urmare, absorbția intestinală a fierului și eliberarea acestuia din macrofage și hepatocite nu sunt reglate corespunzător. În timp, acest proces determină acumularea progresivă a fierului în organe și țesuturi, creșterea sideremiei și suprasaturarea transferinei, cu depunerea fierului la nivel hepatic, cardiac, articular și în țesuturile endocrine. [7, 9, 12, 13]

Acumularea excesivă de fier are un impact toxic asupra organismului, prin apariția stresului oxidativ cu generare de radicali liberi de oxigen care distrug membranele intracelulare, declanșează rupturi de ADN și induc leziuni celulare. De asemenea, treptat, apare fibroza și remodelarea organelor afectate. Protecția organismului de aceste fenomene, este realizată prin captarea fierului de către proteinele scavenger, dintre care cele mai importante sunt transferina, feritina și hemosiderina, menționate anterior.[14, 15]

Gena HFE joacă rol crucial în controlul absorbției adecvate a fierului la nivelul tractului gastrointestinal.[9] În hemocromatoza primară, mutațiile acestei gene determină o absorbție excesivă a

fierului, ducând la creșterea concentrației plasmatice și la acumularea progresivă a acestuia în citoplasma celulelor parenchimatoase.[2, 9] Gena HFE prezintă trei mutații principale:

1. p.C282Y (cisteina este înlocuită de tirozină în poziția 282 a genei HFE): identificată la aproximativ 85-90% la hemocromatozele ereditare cu origini nord-europene și la aproximativ 60% dintre hemocromatozele cu origini mediteraneene;
2. p.H63D (histidina este înlocuită de acid aspartic în poziția 63 a genei HFE): responsabilă de aproximativ 5% din hemocromatozele ereditare;
3. p.S65C (serina este înlocuită de cisteină în pozitia 65 a genei HFE).[2, 16]

Proteina HFE normală formează un complex cu beta-2-microglobulina și cu TfR1. Mutația C282Y compromite complet această interacțiune, determinând reținerea intracelulară a proteinei HFE și, implicit, reducerea reglării negative a absorbției fierului prin TfR1 în celulele criptelor intestinale. Această disfuncție determină creșterea compensatorie a expresiei DMT1 la nivelul marginii în perie a enterocitelor, favorizând absorbția excesivă a fierului. Pe lângă mutațiile HFE, există și mutații non-HFE, care implică genele HJV, HAMP, TfR2 și SLC40A1. Mutațiile genei care codifică feroportina conduc la acumularea fierului în celulele reticuloendoteliale, în macrofage și în celulele parenchimatoase.[2]

Hemocromatoza secundară apare ca urmare a supraîncărcării progresive a organismului cu fier în contextul unor afecțiuni cronice care necesită frecvent administrarea de masă eritrocitară sau tratamente repetate cu preparate de fier parenteral.[18]

37.3.4. Clasificarea hemocromatozei primare

Tabelul 37.3.4.1. redă vechea clasificare ce cuprindea hemocromatoza în 6 subtipuri în funcție de gena și cromozomul afectat.[18]

Tabelul 37.3.4.1. Vechea clasificare a hemocromatozei primare[18]

Tip		Gena afectată	Cromozom	Transmitere
1		HFE	6	AR
2	2A	HJV	1	AR
	2B	HAMP	19	AR
3		TFR2	7	AR
4	4A	SLC40A1	2	AD
	4B	SLC40A1	2	AD

HJV – hemojuvelina; HAMP – hepcidina; TFR2 – transferrin receptor 2; SLC40A1 – feroportina, AR – autozomal recesiv; AD – autozomal dominant.

N.B. În subtipul 4A valorile saturației transferinei sunt normale sau scăzute, în timp ce în subtipul 4B acestea sunt crescute.

Având în vedere prevalența crescută a mutației HFE, în 2022 BIOIRON Society a propus o noua clasificare (Figura 37.3.4.1.) [18]

Figura 37.3.4.1. Noua clasificare a hemocromatozei primare adaptată după BIOIRON Society[18]

37.3.5. Tablou clinic

Anamneza oferă informații esențiale privind antecedentele heredo-colaterale ale pacientului, contribuind la identificarea altor membri ai familiei diagnosticați cu hemocromatoză sau care au prezentat artrită, ori afecțiuni hepatice de cauză neprecizată. Manifestările precoce ale supraîncărcării cu fier apar, în general, la vârsta adultă și sunt adesea nespecifice și subtile, ceea ce poate contribui la întârzierea diagnosticului. De cele mai multe ori, la momentul diagnosticului, pacienții pot fi complet asimptomatici.[19]

Printre cele mai frecvente acuze ale pacienților se regăsesc: durerea abdominală (necaracteristică, de intensitate ușoară și adesea însoțită de anorexie sau diaree), astenia, fatigabilitatea, artralgiile, alterarea libidoului, dispneea și simptomatologia caracteristică diabetului zaharat (poliurie, polidipsie, scădere ponderală).[20]

Acumularea excesivă a fierului în organism poate determina apariția următoarelor afecțiuni:

- Melanodermia (hiperpigmentarea tegumentară) apare ca urmare a acumulării de melanină și hemosiderină la nivelul dermului, conferind pielii un aspect "bronzat", caracterizat de o nuanță metalică/gri-ardezie. Hiperpigmentarea tegumentară are un caracter difuz și generalizat, dar poate fi mai accentuată la nivelul feței, gâtului, în zonele genitale, pe suprafețele extensoare ale antebrațelor distale, dosul mâinilor, gambe, dar și la nivelul cicatricilor;[2,19]
- Diabetul zaharat apare la circa 65% din pacienții cu hemocromatoză în stadii avansate. Acesta survine ca o consecință a supraîncărcării cu fier și a distrugerii insulelor pancreatice, determinând scăderea secreției de insulină, apariția insulinorezistenței și accentuarea gluconeogenezei hepatice;[2,21]
- Afectarea hepatică este prezentă la aproximativ 95% dintre pacienții simptomatici prin apariția hepatomegaliei de consistență cirotică. La examenul obiectiv se pot decela semne și simptome ale insuficienței hepatice și ale hipertensiunii portale: icter, ascită, splenomegalie, steluțe vasculare, ginecomastie, eritem palmar etc. Hipertensiunea portală și varicele esofagiene sunt mai rare decât în cirozele de alte cauze. Hepatocarcinomul este mult mai frecvent la bărbați și apare la aproximativ 30% din pacienții cu ciroză secundară hemocromatozei, reprezentând cea mai frecventă cauză de deces la pacienții tratați;[22]
- Afectarea cardiacă se manifestă în general sub formă de cardiomiopatie restrictivă sau dilatativă cu evoluție spre insuficiență cardiacă globală și tulburări de ritm și de conducere. Cardiomiopatia reprezintă a doua cauză de deces ca frecvență la pacienții cu hemocromatoză. Apariția insuficienței cardiace este un factor de prognostic negativ;[2, 23]
- Afectarea articulară apare la circa 25-50% dintre pacienții simptomatici, poate fi prima manifestare, dar cel mai frecvent apare după vârsta de 50 ani. Cele mai afectate articulații sunt

articulațiile mâinii, în special metacarpofalangienele degetelor 2-3. O altă formă este poliartrita progresivă, care afectează articulațiile mâinii, șoldurilor, gleznelor și a genunchilor și se manifestă prin atacuri scurte și acute de sinovită;[2, 24]

- Afectarea gonadelor apare ca o consecință a supraîncărcării cu fier a glandei pituitare și determină perturbarea secreției hormonale. Manifestările hipogonadismului, la bărbați includ scăderea libidoului, impotență sexuală și osteoporoză, iar la femei amenoree și menopauză prematură;[2, 25]
- Afectarea neurologică se manifestă prin letargie, iritabilitate, anxietate, depresie, modificări ale dispoziției, tulburări ale memoriei și, nu în ultimul rând, apariția de mișcări coreice sau parkinsoniene.[2, 26]

37.3.6. Explorări paraclinice

Pentru diagnosticul de certitudine al hemocromatozei sunt necesare sideremia, feritina serică, saturația transferinei, capacitatea totală de legare a fierului și teste genetice.

Feritina serică reprezintă testul cel mai frecvent utilizat pentru evaluarea rezervelor de fier din organism. Valori ale feritinei serice peste 300 µg/L la bărbați și la femeile aflate la menopauză, respectiv peste 200 µg/L la femeile în premenopauză, pot sugera prezența hemocromatozei. Totuși, aceste valori necesită confirmare prin investigații suplimentare, deoarece nivelul feritinei poate fi influențat de factori precum inflamația, sindromul metabolic, consumul cronic de alcool sau afecțiunile hepatice. O saturație a transferinei mai mare de 45% poate constitui un marker sugestiv pentru hemocromatoză.[2, 4, 27]

Tabel 37.3.6.1. Investigații de laborator în hemocromatoză[2, 4, 27]

Investigație	Valori normale	Hemocromatoză
Sideremia (µmol/L)	Bărbați: 10-15 Femei: 6-40	↑
Feritina serică (ng/mL)	10-200	↑
Saturația transferinei (%)	24-45	↑
Capacitatea totală de legare a fierului (µmol/L)	50-75	N/↓

↑ - crescut, ↓ - scăzut, N - normal.

În prezența unei suspiciuni clinice de hemocromatoză, se recomandă efectuarea testării genetice pentru identificarea mutațiilor genei HFE. Dacă suspiciunea clinică rămâne puternică, dar nu sunt detectate mutații ale genei HFE, trebuie avute în vedere formele non-HFE, varianta digenică sau hemocromatoza cu mecanism molecular încă neprecizat.[2,4] Alte investigații:

- Evaluarea funcției hepatice;
- Biopsia hepatică - cuantifică concentrația hepatică de fier, se recomandă în cazul suspiciunii de hemocromatoză la care testele genetice sunt neconcludente, dar și pentru a evidenția sau exclude o patologie hepatică coexistentă;
- Imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) - pentru evaluarea și cuantificarea concentrației de fier acumulată în diferite organe;
- Susceptometrie hepatică biomagnetică cu dispozitiv de interferență cuantică supraconductoare (SQUID-BLS) - o procedură non-invazivă, cu disponibilitate foarte limitată, care determină concentrațiile de fier de la nivel hepatic.[2, 4]

37.3.7. Diagnostic și screening

Criterii de diagnostic:

1. Anamneza - caracterul familial al bolii;
2. Triada melanodermie - ciroză hepatică - diabet zaharat;
3. Explorările paraclinice (sideremia, feritina serică, saturația transferinei, capacitatea totală de legare a fierului, teste genetice).[28]

Screeningul de rutină nu este recomandat pentru populația generală. Acesta este indicat la pacienții cu afecțiuni hepatice de cauză neprecizată, în special atunci când saturația transferinei depășește 45%. Efectuarea screening-ului se poate lua în considerare la pacienții cu hepatocarcinom, DZ tip 1, porfirie cutanată tardivă sau condrocalcinoză. În cazul unui pacient diagnosticat cu hemocromatoză asociată mutațiilor HFE, screening-ul este indicat pentru părinții, frații adulți ai pacientului și copiii acestuia, dacă sunt la vârsta adultă.[2]

37.3.8. Diagnosticul diferențial

În evaluarea hemocromatozei este important să fie excluse cauzele secundare care pot determina supraîncărcarea organismului cu fier, precum supraîncărcarea cu fier secundară transfuziilor cronice de masă eritrocitară, consumul excesiv de suplimente alimentare bogate în fier etc. În ceea ce privește afectarea organelor, diagnosticul diferențial trebuie realizat în raport cu afecțiuni precum: hepatita virală B, hepatita virală C, MASLD (boala hepatică asociată disfuncției metabolice), hepatopatia alcoolică, ciroza biliară, porfiria cutanată tardivă, hiperferitinemia dismetabolică și aceruloplasminemia ereditară.[17, 19]

37.3.9. Evoluție

Evoluția naturală a bolii este spre afectarea organului în care s-a depozitat fierul. Astfel, în cazul ficatului, evoluția va fi spre ciroză hepatică, în timp cu apariția hepatocarcinomului. În cazul afectării cardiace, evoluția naturală va fi spre insuficiență cardiacă. Rata de supraviețuire la 5 ani, în lipsa tratamentului este de aproximativ 33%.[19, 29]

Sub tratament, speranța de viață crește de la 33% la 89%. Prin flebotomii repetitive, odată cu reducerea depozitelor de fier din organism, ficatul scade în dimensiuni, funcția hepatică se ameliorează, hiperpigmentarea tegumentară se atenuează, iar afectarea cardiacă poate fi reversibilă. În ceea ce privește afectarea endocrină, diabetul zaharat prezintă o ameliorare în aproximativ 40% din cazuri, dar efectul asupra hipogonadismului și artropatiei este moderat.[19, 29]

37.3.10. Complicații

Printre complicațiile hemocromatozei se regăsesc urmatoarele:

- Hepatice: fibroză hepatică, ciroză hepatică, hepatocarcinom;
- Cardiovasculare: cardiomiopatia restrictivă/ dilatativă, aritmii cardiace, insuficiență cardiacă;
- Tegumente și fanere: pigmentarea tegumentelor, căderea părului;
- Endocrinologice: diabet zaharat, hipogonadism, amenoree, impotență sexuală, infertilitate, atrofie testiculară, hipopituitarism;
- Musculo-scheletale: osteoporoză, poliartrită, condrocalcinoză.[2,19]

37.3.11. Tratament

În stadiile incipiente ale bolii tratamentul vizează prevenirea supraîncărcării cu fier, iar în stadiile avansate se concentrează pe eliminarea depozitelor din organism.

Optimizarea stilului de viață și a dietei cuprinde următoarele recomandări:

- Evitarea consumului de alimente, băuturi, suplimente alimentare cu conținut de fier;
- Adoptarea unei diete vegetariene sau semivegetariene;
- Evitarea consumului de vitamina C din suplimente;
- Interzicerea/sistarea consumului de alcool;
- Evitarea consumului de pește sau fructe de mare crude sau semicrude (risc crescut pentru infecții cu virusuri și bacterii hepatotrope).[2, 4, 19, 27]

Flebotomia reprezintă prima linie de tratament a hemocromatozei. Se estimează că 1 mL de sânge conține aproximativ 0,5 mg fier. În fazele inițiale ale tratamentului se vor drena aproximativ 500 mL sânge la 1-2 săptămâni, cu monitorizarea hemoglobinei și a feritinei serice. În cazul în care hemoglobina scade la valori cuprinse între 11-12 g/dL, se vor reduce ședințele de flebotomie, iar dacă scade sub 11 g/dL, acestea se vor sista temporar. Feritina serică se va monitoriza la fiecare 4 ședințe de flebotomie până când se vor obține valori de aproximativ 200 µg/L, iar ulterior la 1-2 ședințe până se va ajunge la valori de 50 µg/L. Faza de întreținere presupune repetarea flebotomiilor de până la 2-4 ori pe an, în funcție de necesitate. Țintele terapeutice ale feritinei serice sunt de <50 µg/L în faza de inițiere și <100 µg/L în faza de întreținere.[2, 19]

Eritrocitafereza, o alternativă a flebotomiei, este o procedură extracorporeală prin care eritrocitele sunt îndepărtate din sânge cu scopul de reducere a numărului acestora și implicit a conținutului de fier. Sângele rezultat în urma îndepărtării eritrocitelor este reintrodus în circulație. Procedura este recomandată în special la pacienții cu afectare cardiacă datorită impactului hemodinamic nesemnificativ, precum și în cazul pacienților cu trombocitopenii sau hipoproteinemii, unde flebotomia clasică poate fi contraindicată sau mai puțin tolerată.[2,30]

Chelatorii de fier sunt indicați în special pacienților cu forme severe de hemocromatoză care nu răspund adecvat la flebotomie, celor cu afectare cardiacă și toleranță scăzută la această procedură, precum și în cazurile de hemocromatoză non-HFE. Cei mai cunoscuți reprezentanți ai acestei clase de medicamente sunt: deferoxamina, deferiprona și deferasirox, acesta din urmă fiind recomandat ca tratament de primă linie.[2,27]

37.3.12. Prognostic

Principalele cauze de deces în cazul pacienților cu hemocromatoză sunt prin insuficiență cardiacă și prin afectare hepatică - ciroza hepatică, respectiv carcinomul hepatocelular. Rata de supraviețuire la 5 ani este de aproximativ 89% în condițiile menținerii depozitelor de fier în limite normale. Speranța de viață a pacienților identificați cu mutația p.C282Y homozigot tratați înainte de apariția cirozei hepatice este comparabilă cu cea a populației generale, aspect care subliniază importanța screening-ului familial și a tratamentului cât mai timpuriu.[2, 19, 29]

Bibliografie:

1. Kane SF, Roberts C, Paulus R. Hereditary Hemochromatosis: Rapid Evidence Review. Am Fam Physician. 2021; 104(3):263-270. PMID: 34523883.
2. Szczerbinska A, Kasztelan-Szczerbinska B, Rycyk-Bojarzynska A. Hemochromatosis - How Not to Overlook and Properly Manage “Iron People” - A Review. J. Clin. Med. 2024, 13(13): 3660. doi.org/10.3390/jcm13133660
3. Pinyopornpanish K., Tantiworawit, A., Leerapun, A., Soontornpun, A., & Thongsawat, S. (2023). Secondary Iron Overload and the Liver: A Comprehensive Review. J Clin Transl Hepatol. 2023; 11(4): 932. doi.org/10.14218/JCTH.2022.00420
4. Cathcart J, Mukhopadhya A. European Association for Study of the Liver (EASL) clinical practice guidelines on haemochromatosis. Frontline Gastroenterol. 2023; 14**:**282-286. doi.org/10.1136/flgastro-2022-102296

5. Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. Am J Gastroenterol. 2019; 114(8):1202-1218. doi: 10.14309/ajg.0000000000000315
6. Adams PC. Survival and development of health conditions after iron depletion therapy in C282Y-linked hemochromatosis patients. Can Liver J. 2021; 4.4:381-390. doi.org/10.3138/canlivj-2021-0016
7. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 22(12): 6493. doi.org/10.3390/ijms22126493
8. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. Haematologica. 2020; 105(2), 260. doi.org/10.3324/haematol.2019.232124
9. Correnti M, Gammella E. Iron Absorption: Molecular and Pathophysiological Aspects. Metabolites. 2024; 14(4): 228. doi.org/10.3390/metabo14040228
10. Weichhart T. Transferrin: the iron transporter takes control. Blood. 2024; 144 (1): 9–10. doi.org/10.1182/blood.2024024731
11. Kotla NK, Dutta P, Parimi S. The Role of Ferritin in Health and Disease: Recent Advances and Understandings. Metabolites. 2022; 12(7): 609. doi.org/10.3390/metabo12070609
12. Fonseca O, Ramos AS, Gomes LT. New Perspectives on Circulating Ferritin: Its Role in Health and Disease. Molecules. 2022; 28(23): 7707. doi.org/10.3390/molecules28237707
13. Nemeth E, GanzT. Hepcidin and Iron in Health and Disease. Annu Rev Med. 2022; 74: 261. https://doi.org/10.1146/annurev-med-043021-032816
14. Kontoghiorghes GJ. Iron Load Toxicity in Medicine: From Molecular and Cellular Aspects to Clinical Implications. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 24(16): 12928. doi.org/10.3390/ijms241612928
15. Kawabata T. Iron-Induced Oxidative Stress in Human Diseases. Cells. 2021; 11(14): 2152. doi.org/10.3390/cells11142152
16. Cancado RD, Alvarenga AM, Santos PCJ. HFE hemochromatosis: An overview about therapeutic recommendations. Hematol Transfus Cell Ther. 2021; 44(1): 95-99. doi.org/10.1016/j.htct.2021.06.020
17. Pinyopornpanish K, Tantiworawit A, Leerapun A. Secondary Iron Overload and the Liver: A Comprehensive Review. J Clin Transl Hepatol. 2023; 11(4): 932. doi.org/10.14218/JCTH.2022.00420
18. Girelli D, Busti F, Brissot P. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. Blood. 2022;139(20):3018-3029. doi: 10.1182/blood.2021011338
19. Porter JL, Rawla P. Hemochromatosis. [Updated 2024 Oct 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430862/
20. Barton JC, Patel N. Abdominal pain and cirrhosis at diagnosis of hemochromatosis: Analysis of 219 referred probands with HFE p.C282Y homozygosity and a literature review. PLoS ONE, 2021; 16(12): e0261690. doi.org/10.1371/journal.pone.0261690
21. Harrison AV, Felipe RL, McClain DA. "Iron and the pathophysiology of diabetes." Annu Rev Physiol. 2023; 85.1: 339-362. doi.org/10.1146/annurev-physiol-022522-102832
22. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. J Hepatol. 2022; 77(2):479-502. doi: 10.1016/j.jhep.2022.03.033.
23. Daniłowicz-Szymanowicz L; Swiątczak M; Sikorska K. Pathogenesis, Diagnosis, and Clinical Implications of Hereditary Hemochromatosis - The Cardiological Point of View. Diagnostics. 2021; 11:1279. doi.org/10.3390/diagnostics11071279
24. Calori S, Comisi C, Mascio A, Fulchignoni C. Overview of Ankle Arthropathy in Hereditary Hemochromatosis. Med Sci (Basel). 2023; 11(3):51. doi: 10.3390/medsci11030051.

25. Osta, RE, Grandpre N, Monnin N. Hypogonadotropic hypogonadism in men with hereditary hemochromatosis. Basic Clin Androl. 2017; 27, 13. doi.org/10.1186/s12610-017-0057-8
26. Loughnan R, Ahern J, Tompkins C, Palmer CE. Association of Genetic Variant Linked to Hemochromatosis With Brain Magnetic Resonance Imaging Measures of Iron and Movement Disorders. JAMA Neurol. 2022;79(9):919-928. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.2030.
27. Liu Yin J, Cussen C, Harrington C. Guideline Review: European Association for the Study of Liver (EASL) Clinical Practice Guidelines on Haemochromatosis. J Clin Exp Hepatol. 2023; 13(4), 649-655. doi.org/10.1016/j.jceh.2022.11.003
28. Adams PC, Ryan JD. Diagnosis and Treatment of Hemochromatosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2025; S1542-3565(24)01136-4. doi: 10.1016/j.cgh.2024.10.041.
29. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL. *Harrison. Principiile medicinei interne*. Ediția 19. București: Editura ALL. 2022; 2: 2514-2518
30. Rombout-Sestrienkova E, Brandts L, Koek GH. Patients with hereditary hemochromatosis reach safe range of transferrin saturation sooner with erythrocytaphereses than with phlebotomies. J Clin Apher. 2022; 37(1): 100-105. doi:10.1002/jca.21956

Capitolul 37.4. Boala Wilson

Boglarka Varga, Mariana Cornelia Tilinca

37.4.1. Definiție

Boala Wilson descrisă pentru prima dată în anul 1912 de către Samuel Wilson, este o tulburare genetică cu transmitere autozomal recesivă a metabolismului hepatocelular al cuprului. Mutația genetică codificatoare de proteină transportor cu activitate de ATP-ază este localizată la nivelul genei ATP7B pe brațul lung al cromozomului 13.[1, 2]

Gena ATP7B este implicată în legarea cuprului de ceruloplasmină, excretată pe cale biliară. Astfel, mutația determină eliminarea cuprului liber în circulație și acumularea sa în mod particular în ficat și sistemul nervos central.[3]

37.4.2. Epidemiologie

Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), prevalența globală estimată a bolii este între 1 la 10.000 și 1 la 30.000 de indivizi.[4] Incidența globală maximă a bolii a fost raportată în Costa Rica (4,9 cazuri/100.000 locuitori) și în Sardinia (1 caz/10.000 locuitori). În Europa, boala Wilson a fost diagnosticată cel mai frecvent în Austria (3 cazuri /100.000 locuitori) și în Germania (2,5 cazuri /100.000 locuitori).[5,6]

Vârsta de debut a bolii Wilson variază, de regulă, între 5 și 35 de ani, dar poate afecta și populația vârstnică. Prezentarea fenotipică, variată deseori, îngreunează diagnosticul.[7]

37.4.3. Fiziopatologie

37.4.3.1. Metabolismul cuprului

Cuprul este un micronutrient cu rol fundamental în fiziologia umană.[8] Este considerat un cofactor pentru multiple enzime esențiale, fiind implicat în procese precum respirația celulară, metabolismul fierului, angiogeneză, apărarea împotriva radicalilor liberi și neuromodulare.[9]

Concentrația și cantitatea totală de cupru în organism sunt determinate de doi factori majori: absorbția la nivel intestinal și excreția biliară. Aportul zilnic nutrițional de cupru variază între 2-5 mg, provenit în principal din carne, fructe de mare, ciocolată, nuci, care, în general, depășește necesarul metabolic. Din această cantitate, 50-75% se absoarbe din lumenul intestinal, care prin circulația portală ajunge la nivel hepatic. În boala Wilson, procesul fiziologic de absorbție rămâne intact, iar homeostazia cuprului este reglată de excreția biliară a acestuia.[10,11]

Principalul organ responsabil pentru homeostazia cuprului este ficatul. La acest nivel o rețea complexă de proteine asigură transportul la nivel transmembranar (CTR1 și ATP7B) și în citosol (proteinele chaperone). Stocarea cuprului se realizează sub formă de metallotioneine.[9]

În mod fiziologic, concentrația cuprului liber intracelular este de aproximativ 10^{-18} M (0,06 pg/g). Creșterea concentrației cuprului intracelular, prin intermediul activării transportorului la nivelul *proteinei ATP7B,* ATP-ază de tip P, determină două procese fiziologice la nivelul aparatului Golgi și în citoplasma hepatocitului. Rolul principal al proteinei ATP7B este de a facilita integrarea cuprului acumulat la nivelul citosolului în ceruloplasmină, care se secretă în celulă. În citoplasmă, excesul de cupru este încorporat în vezicule și excretat prin exocitoză, prin membrana apicală celulară, în bilă.[11]

Inactivarea genetică a ATP7B prin scăderea captării cuprului, determină scăderea nivelului de ceruloplasmină și creșterea nivelului de apoceruloplasmină (ceruloplasmina fără cupru), o formă instabilă, inactivă din punct de vedere enzimatic. Consecința este creșterea cuprului liber în circulație și la nivelul țesuturilor afectate (sistem nervos, cornee, rinichi).[12,13]

37.4.4. Genetică

Gena *ATP7B*, localizată pe cromozomul 13q14.3 codifică proteina responsabilă pentru încorporarea cuprului în ceruloplasmină.[14] Au fost determinate peste 800 de mutații ale acestei gene, dintre care 380 confirmate în implicarea directă în patogeneza bolii Wilson. Majoritatea cazurilor identificate sunt heterozigoți, cu mutații diferite în fiecare alelă a genei ATP7B.[15,16]

Luând în considerare existența cazurilor asimptomatice, a manifestării tardive a simptomelor și heterogenitatea fenotipică, ghidurile European Association for the Study of the Liver (EASL) și American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) recomandă screening-ul extins al membrilor familiei pacientului cu boala Wilson. Acesta vizează investigarea fraților pacientului (risc de 25%) și a rudelor de gradul întâi (risc de 0,5%).[16,17]

37.4.5. Clasificare

Clasificarea bolii Wilson se bazează pe manifestarea clinică predominantă, precum și pe vârsta pacientului la debut.[18]

După simptomatologia clinică:

1. Forma de progresie non-neurologică: formă preclinică/asimptomatică sau forma hepatică;
2. Forma de progresie neurologică: pseudoparkinsonism, pseudosclerotic, formă mixtă;
3. Formă de progresie psihiatrică

După vârsta de debut:

1. Perioada prepubertară: cu predominanța manifestărilor gastrointestinale, hepatice, hemolitice (creșterea valorilor transaminazelor, icter, hepatosplenomegalie, insuficiență hepatică acută);
2. Perioada postpubertară: cu predominanța simptomelor neurologice (tulburări extrapiramidale, disartrie și manifestări mentale), însoțite frecvent de modificări hepatice și prezența inelului Kayser-Fleischer.

37.4.6. Tabloul clinic

Boala Wilson este caracterizată prin manifestări clinice multiple, variate, cu predominanța afectării hepatice și a sistemului nervos central. Prezența insuficienței hepatice fără o etiologie clar identificată, asociată simptomatologiei neuropsihiatrice, ridică suspiciunea bolii Wilson.[17]

Manifestările hepatice sunt prezente frecvent în copilărie sau adolescență și pot surveni anterior apariției simptomatologiei neurologice cu până la 10 ani.[16] Afectarea hepatică variază de la forme cu hepatomegalie asimptomatică, la forme cu creșteri ușoare ale transaminazelor (forma de prezentare cea mai frecventă), la insuficiență hepatică acută sau cronică, care implică o evoluție lentă către fibroză și ciroză hepatică.[19] Steatoza hepatică este identificată la 15% dintre cazuri și poate fi cea mai precoce manifestare histologică, fără a putea fi diferențiată de ficatul gras non-alcoolic. Niciuna dintre modificările histologice (steatoză, steatohepatită, hepatită cronică, hepatită acută cu necroză) nu este specifică bolii Wilson.[20]

Boala Wilson determină în 2-5% dintre cazuri insuficiența hepatică acută care, în lipsa unui transplant hepatic are o evoluție nefavorabilă.[19] Hepatita acută trebuie suspectată la pacienți care prezintă icter intens, creșteri minore a transaminazelor, scăderea nivelului de fosfatază alcalină, hemoglobină și colinesterază. Se poate asocia anemie hemolitică cu Test Coombs negativ și insuficiență renală acută.[16]

Manifestările neurologice survin de regulă ulterior prin apariția simptomatologiei extrapiramidale: disartrie, dizabilități la scris, tremor, rigor, parkinsonism, coree, disfuncții cerebeloase. Pe măsură ce boala progresează se pot instala crize convulsive și sindromul pseudobulbar.[21,22]

Manifestările psihiatrice cele mai frecvente sunt anxietatea, depresia, modificări comportamentale sau de personalitate; tulburările afective sunt mai des întâlnite decât cele psihotice.[23]

Manifestările oculare includ *inelul Kayser-Fleischer*, ce apare în urma depunerii cuprului la nivelul corneei sub forma unui depozit pigmentat de culoare brun-verzui. Acest semn caracteristic bolii Wilson apare la 90% dintre pacienți cu afectare neurologică și la 50% dintre pacienții cu progresie hepatică izolată. Această modificare dispare după tratament farmacologic sau transplant hepatic. Cataracta este o altă manifestare mai puțin specifică.[24,25]

Alte manifestări includ: urolitiaza, nefrolitiaza, acidoza renală tubulară, cardiomiopatia, artropatia, osteoporoza, slăbiciunea musculară, pancreatita, hipoparatiroidismul, infertilitatea și avorturile spontane. [26]

37.4.7. Diagnostic

Diagnosticul bolii Wilson se va stabili pe baza datelor anamnestice, a semnelor și simptomelor clinice menționate anterior, a investigațiilor de laborator și a explorărilor imagistice. Diagnosticul precoce al bolii este esențial pentru prevenirea complicațiilor.[27, 28]

Ceruloplasmina serică (VN: 0,2-0,5 g/L) sub valoarea de 0,2 g/L sau o valoare mai mică cu 50% raportat la limita inferioară a normalului este sugestivă pentru boala Wilson. Rezultatele fals negative pot apărea în bolile infecțioase sau inflamatorii, ceruloplasmina fiind un reactant de fază acută și în stările asociate hiperestrogenemiei (sarcină, tratament cu estrogeni), patologii hepatice, sindroame de malabsorbție (de ex. celiachia), patologii renale, hepatice asociate cu pierderea de proteine, precum și la purtătorii sănătoși heterozigoți de ATP7B.[29]

Excreția urinară a cuprului este metoda cea mai sensibilă de screening și instrumentul de monitorizare a tratamentului. Valoarea peste 100 µg/24 ore la adulți și 40 µg/24 ore la copii confirmă diagnosticul. Rezultatele fals pozitive pot apărea în cazul altor afecțiunilor hepatice severe sau la purtătorii heterozigoți asimptomatici.[16]

Cuprul seric total este compus preponderent (90%) din cuprul legat de ceruloplasmină și din cuprul seric liber. Datorită acestui fapt, valoarea lui nu este sugestivă pentru concentrația tisulară de cupru. Cantitatea fracțiunii serice libere de cupru, toxică, cu predispoziție pentru depunerea în țesuturi se poate calcula, utilizând următoarea formulă:

Cuprul seric liber = cupru seric total (µg/dL) - 3 x ceruloplasmina (mg/L).

Această determinare s-a dovedit ineficientă din cauza variabilității în acuratețea metodelor de laborator utilizate.

Pentru determinarea supraîncărcării tisulare de cupru liber, a fost implementată în 2009 *determinarea directă a fracțiunii de cupru schimbabil (CuEXC)*, sugestivă și pentru progresia și severitatea bolii. O valoare a CuEXC peste 2,08 µmol/L indică un risc crescut pentru afectare neurologică severă. Totodată, cuprul relativ schimbabil (REC= CuEXC/cupru total %) este considerat un biomarker de referință pentru detectarea bolii Wilson cu specificitate și sensibilitate 100%.[29]

Anemia hemolitică Coombs negativă (la 15% dintre cazuri) apare în urma nivelului de stres oxidativ ridicat, secundar acumulării de cupru în hematii. Asocierea sa cu insuficiența hepatică acută este specifică bolii Wilson.[30]

Biopsia hepatică este o procedură invazivă utilizată pentru cuantificarea cuprului hepatic. Cantitatea de cupru hepatic, cu valori peste 250 µg/g de țesut uscat confirmă diagnosticul. Momentan determinarea nivelului de cupru hepatic a fost scos dintre criteriile Leipzig modificate, din cauza limitărilor multiple în ceea ce privește rezultatele fals negative și a distribuției neuniforme a depozitelor de cupru care induce un diagnostic incert. Această metodă este folosită doar în cazurile în care contextul clinic și/sau testele de laborator nu pot stabili diagnosticul sau pentru a exclude o altă patologie.[26]

Cuantificarea proteinei ATP7B din sânge uscat este o modalitate non-invazivă de diagnostic molecular care poate clarifica diagnosticul.[31]

Testarea genetică pentru identificarea mutației genei ATP7B este recomandată în orice situație clinică în care se suspectează boala, pentru confirmarea diagnosticului și începerea screeningului la rudele de gradul întâi.[32]

Explorarea imagistică pentru detectarea acumulării cuprului la nivel cerebral este rezonanța magnetică nucleară care trebuie efectuată la fiecare pacient, indiferent de prezența simptomatologiei neurologice. Această modalitate de diagnostic este inclusă în Scorul Leipzig modificat. Pe secvențele T2, la nivelul mezencefalului se poate observa aspectul caracteristic "the face of the giant panda", specifică bolii Wilson.[29]

37.4.8. Tratament

Etapele esențiale ale managementului bolii sunt: diagnosticul și tratamentul precoce, monitorizarea pe termen lung a aderenței la tratament, precum și detectarea efectelor adverse și evaluarea eficacității intervenției terapeutice. [29]

Intervenția nutrițională este esențială în primul an de diagnostic. În perioada de întreținere, aceste recomandări dietetice sunt mai puțin stricte: consum de apă cu conținut redus de cupru și evitarea alimentelor bogate în cupru (nuci, ciocolată, organe, în special ficat, fructe de mare). Nu este permis consumul de alcool și folosirea medicației hepatotoxice. [33,34]

Tratamentul medicamentos în boala Wilson este necesar pe tot parcursul vieții. Sistarea tratamentului provoacă consecințe cu potențial letal. În perioada inițială, scopul tratamentului este eliminarea activă a cuprului din organism. În perioada de întreținere dozele medicamentoase trebuie reduse treptat pentru prevenirea deficienței.[16, 35]

Penicilamina este un chelator oral de cupru care acționează prin eliminarea acestuia prin urină și prin stimularea sintezei metallotioneinei endogene în ficat. Doza recomandată în perioada inițială este de 1,5–1 g/zi în 2-4 prize, cu creștere treptată pentru a preveni deteriorarea neurologică. Doza în perioada de întreținere se va reduce la 0,75-1 g/zi. La pacienții cu disfuncție hepatică, îmbunătățirea clinică se poate observa în primele 2-6 luni de tratament, cu remisie completă la 1 an de la începerea terapiei. La pacienții cu afectare neurologică, ameliorarea simptomatologiei și remisia bolii apare la aproximativ 3 ani de la inițierea tratamentului. Penicilamina este un antagonist de piridoxină, care crește excreția de piridoxină prin urină. Pe parcursul tratamentului, pentru prevenirea carenței de vitamină B6, se recomandă 25-50 mg/zi. Efectele secundare ale penicilaminei apar în 30% dintre cazuri prin tolerabilitate scăzută, ceea ce limitează utilizarea acesteia. Prin supresia măduvei hematogene apar trombocitopenia, leucopenia, însă pot apărea și limfadenopatii, respectiv reacții alergice. Se mai pot observa modificări ale funcției renale, sindrom miastenic sau lupus-like.[36,37]

Trientina este un alt agent chelator oral cu mecanism de acțiune asemănător penicilaminei. Tratamentul se va iniția cu creșterea progresivă a dozelor până la 1-2 g/zi, în 2-4 prize, administrat cu o oră înainte sau cu două ore după masă. După obținerea remisiei, doza se poate reduce treptat la 1g/zi în două doze. Efecte adverse (pancitopenia, pierderea gustului, gastrita hemoragică, deteriorarea neurologică, lupusul eritematos sistemic) apar mai rar decât în cazul penicilaminei.[38,39]

Biscolina tetratiomolibdatul un agent chelator aflat în faza experimentală, prin formarea unui complex cu albumină și cupru, blochează preluarea cuprului de către țesutul neuronal și hepatic, cu rezultate favorabile în cazul formelor de progresie neurologică.[40]

Sărurile de zinc induc producerea de metallotioneină la nivel epitelial intestinal, iar prin legarea cuprului împiedică pătrunderea acestuia în circulația portală. Se pot utiliza atât ca parte a terapiei inițiale, cât și ca terapie de întreținere, având toleranță mai bună și eficacitate asemănătoare cu penicilamina. Sărurile de zinc se găsesc sub formă de sulfat, acetat și gluconat. Doza este de 150 mg/zi

administrată în trei prize, cu jumătate de oră înaintea meselor principale. Se recomandă ca prima linie de tratament la pacienți cu manifestări neurologice și se poate folosi și în cazul gravidelor. Nu a fost dovedită superioritatea combinației sărurilor de zinc cu agenții chelatori comparativ cu monoterapia. Aplicarea acestor intervenții terapeutice la intervale de timp diferite este esențială pentru împiedicarea neutralizării sărurilor de zinc de către agenții chelatori.[29]

37.4.9. Monitorizarea tratamentului pe termen lung

Frecvența controalelor se va individualiza în funcție de durata tratamentului, complianța și aderența pacientului față de tratament, eficacitatea tratamentului și necesitatea de modificare a schemei terapeutice. În primul an de tratament, monitorizarea se va efectua la fiecare 2 luni, ulterior la 6 sau 12 luni. La controalele medicale se va pune accent pe examenul clinic general, evaluarea neurologică și investigații de laborator: cuprul seric total și ceruloplasmină, transaminaze, albumină, INR, uree, creatinină, RFG, hemoleucogramă completă și sumar de urină. Eficacitatea terapeutică se va aprecia prin dozarea anuală a excreției urinare a cuprului pe 24 de ore sub tratament și la două zile după sistarea acestuia. Un alt parametru util este determinarea cuprului seric liber.[29]

37.4.10. Evoluție și prognostic

În lipsa intervenției terapeutice, evoluția bolii este letală. Prin terapie adecvată, prognosticul este favorabil, cu ameliorarea semnificativă a simptomatologiei neurologice și psihiatrice. Pacienții diagnosticați cu ciroză hepatică rămân adesea compensați clinic, dar screeningul pentru carcinom hepatocelular este necesar. Recunoașterea semnelor și simptomelor clinice, confirmarea precoce a diagnosticului prin explorări paraclinice permite inițierea în timp util a tratamentului, cu posibilitatea unui prognostic mai bun.[41]

Bibliografie:

1. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. Lancet Neurol. 2015;14(1):103-113.
2. Mulligan C, Bronstein JM. Wilson disease: an overview and approach to management. Neurol Clin. 2020;38:417–432.
3. Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: A 2017 update. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2018;42:512-520. doi:10.1016/j.clinre.2018.03.007
4. Liu J, Luan J, Zhou X, Cui Y, Han J. Epidemiology, diagnosis, and treatment of Wilson's disease. Intractable Rare Dis Res. 2017;6:249-255. doi:10.5582/irdr.2017.01057
5. Ferenci P. Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: Impact on genetic testing. Hum Genet. 2006;120:151–159.
6. Gomes A, Dedoussis GV. Geographic distribution of ATP7B mutations in Wilson disease. Ann Hum Biol. 2016;43:1–8.
7. Ryan A, Nevitt SJ, Tuohy O, Cook P. Biomarkers for diagnosis of Wilson's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2019;11:CD012267.
8. Roberts EA. Update on the diagnosis and management of Wilson disease. Curr Gastroenterol Rep. 2018;20:56. doi:10.1007/s11894-018-0660-7
9. Linz R, Lutsenko S. Copper-transporting ATPases ATP7A and ATP7B: cousins, not twins. J Bioenerg Biomembr. 2007;39:403–407. doi:10.1007/s10863-007-9101-2
10. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology: copper. Biomed Pharmacother. 2003;57:386–398.
11. Chang IJ, Hahn SH. The genetics of Wilson disease. Handb Clin Neurol. 2017;142:19–34.
12. Mohr I, Weiss KH. Biochemical markers for the diagnosis and monitoring of Wilson disease. Clin Biochem Rev. 2019;40:59–77.
13. Lalioti V, Muruais G, Tsuchiya Y, Pulido D, Sandoval IV. Molecular mechanisms of copper homeostasis. Front Biosci. 2009;14:4878–4903.

14. Bennett J, Hahn SH. Clinical molecular diagnosis of Wilson disease. Semin Liver Dis. 2011;31:233–238.
15. Human Gene Mutation Database. [cited 2021 Jan 10]. Available from: http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=ATP7B
16. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J Hepatol. 2012;56:671–685. doi:10.1016/j.jhep.2011.11.007
17. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. Hepatology. 2008;47:2089–2111. doi:10.1002/hep.22261
18. Hermann W. Classification and differential diagnosis of Wilson's disease. Ann Transl Med. 2019;7(Suppl 2):S63. doi:10.21037/atm.2019.02.07
19. Shribman S, Warner TT, Dooley JS. Clinical presentations of Wilson disease. Ann Transl Med. 2019;7:S60. doi:10.21037/atm.2019.04.27
20. Trocello JM, Broussolle E, Girardot-Tinant N, Pelosse M, Lachaux A, Lloyd C, Woimant F. Wilson's disease, 100 years later. Rev Neurol. 2013;169:936–943.
21. Mulligan C, Bronstein JM. Wilson disease: an overview and approach to management. Neurol Clin. 2020;38:417–432. doi:10.1016/j.ncl.2020.01.005
22. Członkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, Rybakowski JK, Weiss KH, Schilsky ML. Wilson disease. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:21. doi:10.1038/s41572-018-0018-3
23. Shribman S, Warner TT, Dooley JS. Clinical presentations of Wilson disease. Ann Transl Med. 2019;7:S60. doi:10.21037/atm.2019.04.27
24. Sridhar MS, Pineda R. Anterior segment optical coherence tomography to look for Kayser-Fleischer rings. Pract Neurol. 2017;17:222–223. doi:10.1136/practneurol-2017-001605
25. Nagral A, Jhaveri A, Nalawade S, Momaya N, Chakkarwar V, Malde P. Kayser-Fleischer rings or bile pigment rings? Indian J Gastroenterol. 2015;34:410–412. doi:10.1007/s12664-015-0603-2
26. Lucena-Valera A, Perez-Palacios D, Muñoz-Hernandez R, Romero-Gómez M, Ampuero J. Wilson's disease: Revisiting an old friend. World J Hepatol. 2021;13(6):634–649. doi:10.4254/wjh.v13.i6.634
27. Antos A, Litwin T, Skowrońska M, Kurkowska-Jastrzębska I, Członkowska A. Pitfalls in diagnosing Wilson's Disease by genetic testing alone. Neurol Neurochir Pol. 2020;54:478–480.
28. Reeve JL, Frayling IM, Twomey PJ. Challenges in molecular diagnosis of Wilson disease. J Clin Pathol. 2020;73:181–182.
29. Kasztelan-Szczerbinska B, Cichoz-Lach H. Wilson's disease: an update on the diagnostic workup and management. J Clin Med. 2021;10(21):5097. doi:10.3390/jcm10215097
30. Grudeva-Popova JG, Spasova MI, Chepileva KG, Zaprianov ZH. Acute hemolytic anemia as an initial clinical manifestation of Wilson's disease. Folia Med. 2000;42:42–46.
31. Collins CJ, Yi F, Dayuha R, Duong P, Horslen S, Camarata M, Coskun AK, Houwen RHJ, Pop TL, Zoller H, et al. Direct measurement of ATP7B peptides is highly effective in the diagnosis of Wilson disease. Gastroenterology. 2021;160:2367–2382.e1. doi:10.1053/j.gastro.2020.12.062
32. Schindler EA, Guo XM, Schrag M, Ghoshal S, Schilsky ML, Beslow LA. Neuropsychiatric presentation of Wilson disease in an adolescent male. Neuropediatrics. 2016;47:346–347.
33. Russell K, Gillanders LK, Orr DW, Plank LD. Dietary copper restriction in Wilson's disease. Eur J Clin Nutr. 2018;72:326–331.
34. Einer C, Leitzinger C, Lichtmannegger J, Eberhagen C, Rieder T, Borchard S, et al. A high-calorie diet aggravates mitochondrial dysfunction and triggers severe liver damage in Wilson disease rats. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2019;7:571–596. doi:10.1016/j.jcmgh.2018.11.008
35. Członkowska A, Litwin T. Wilson disease—currently used anticopper therapy. Handb Clin Neurol. 2017;142:181–191.
36. Członkowska A, Dziezyc-Jaworska K, Kłysz B, Barbara RO, Litwin T. Difficulties in diagnosis and treatment of Wilson disease—a case series of five patients. Ann Transl Med. 2019;7(Suppl 2):S73.
37. Litwin T, Dziezyc K, Członkowska A. Wilson disease—treatment perspectives. Ann Transl Med. 2019;7(Suppl 2):S68.
38. Nagral A, Sarma MS, Matthai J, Kukkle PL, Devarbhavi H, Sinha S, et al. Wilson's disease: clinical practice guidelines of the Indian National Association for Study of the Liver, Indian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, and the Movement Disorders Society of India. J Clin Exp Hepatol. 2019;9:74–98.

39. Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, Carlson M, Schilsky M, Kluin KJ, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison with trientine in a double-blind study. Arch Neurol. 2006;63:521–527.
40. Roberts EA. Update on the diagnosis and management of Wilson disease. Curr Gastroenterol Rep. 2018;20:56.
41. Kathawala M, Hirschfield GM. Insights into the management of Wilson's disease. Ther Adv Gastroenterol. 2017;10:889–905. doi:10.1177/1756283X17731520

Capitolul 37.5. Porfiriile

Boglarka Varga, Mariana Cornelia Tilinca

37.5.1. Definiție

Porfiriile reprezintă un grup rar de afecțiuni metabolice a căilor de biosinteză a hemului, care pot fi înnăscute sau dobândite. Defectul unei etape dintre cele opt căi enzimatice implicate în sinteza hemului rezultă în supraproducția precursorilor metabolici situați anterior etapei metabolice afectate.

Termenul de porfirie provine din cuvântul grecesc *porphyrus (= purpuriu),* care ilustrează colorația specifică a metaboliților care se acumulează în fluide biologice și țesuturi. Tipul, precum și localizarea depunerii acestor intermediari determină variabilitatea tabloului clinic specific.[1,2]

37.5.2. Clasificare

Porfiriile pot fi clasificate în funcție de *locul depunerii* precursorilor hemului în porfirii *hepatice sau eritropoetice*, aceste țesuturi fiind preponderent implicate în sinteza hemului. [1-4]

1. Porfiriile hepatice/acute, cu acumulare predominantă la nivelul hepatocitelor, sunt:
    a. Porfiria acută intermitentă (AIP);
    b. Porfiria variegată (VP);
    c. Coproporfiria ereditară (HCP);
    d. Porfiria prin deficit de ALA-dehidratază (ADP);
    e. Porfiria cutanata tarda (PCT).
2. Porfiriile eritropoietice/cutanate/cornice cu acumulare în eritroblaștii medulari, sunt:

a. Porfiria congenitală eritropoietică (CEP);
b. Porfiria protoporfirică eritropoietică (EPP);
c. Anemia sideroblastică X-linkată (XLP)

Din punct de vedere clinic, porfiriile se pot caracteriza prin *manifestări neurologice* reprezentate de atacuri acute sau *manifestări cutanate* care apar în urma fototoxicității. VP și HCP prezintă atât leziuni cutanate, cât și alterări neurologice.[1-4]

37.5.3. Genetică și epidemiologie

Dezvoltarea porfiriilor are la bază mutațiile genetice codificatoare ale căilor implicate în biosinteza hemului, cu excepția PCT care prezintă mutații într-un număr mai restrâns.[5]

În AIP, VP, HCP, EPP și forma familială de PCT porfiria se transmite autozomal dominant cu penetranță scăzută. ADP, CEP, EPP sunt transmise autozomal recesiv, iar XLP prin transmitere X-linkată.[5]

Porfiria este o afecțiune rară cu prevalența în Statele Unite ale Americii de 200.000 de pacienți. În Europa cel mai des apare PCT (1/10.000), AIP (1/20.000) și EPP (1/75.000). EPP este cea mai frecventă formă apărută în copilărie. Prevalența CEP este estimată a fi 1/1.000.000 locuitori, iar ADP este extrem de rară, fiind raportate mai puțin de 10 cazuri cu predominanță masculină.[6]

37.5.4. Fiziopatologie

Producția grupării hem se desfășoară predominant la nivelul eritroblaștilor, în măduva hematogenă (80%) și la nivel hepatic (20%). *Figura 37.5.4.1.* ilustrează cele opt reacții enzimatice implicate în biosinteza hemului, precum și tipul porfiriilor care se dezvoltă în urma defectului enzimatic.[5,7] Prima etapă din lanțul de sinteză a hemului, desfășurată în mitocondrii, este reprezentată

de asocierea glicocolului cu succinil coenzima A, prin intermediul ALA sintetazei, cu formarea produsului acid delta-aminolevulinic (ALA). Prima și ultimele trei etape implicate în sinteza hemului se desfășoară în mitocondrii, iar restul etapelor în citoplasmă.[8]

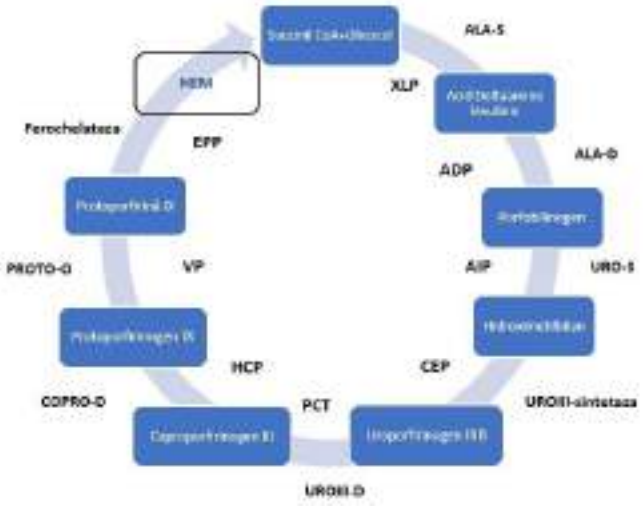


Figura 37.5.4.1.Calea metabolică implicată în biosinteza hemului [10]

Legendă: ALA-S: deltaaminolevulinsintetaza, XLP: Anemie sideroblastică X-linkată,ALA-D:deltaaminolevulindehidraza, ADP: Porfiria prin deficit de ALA-dehidratază, URO-S: uroporfirinogensitetaza, CEP: Porfiria congenitală eritropoietică, UROIII-sintetaza: Uroporfirinogen III

Rata activării căilor biochimice, precum și sinteza hemului sunt reglate de necesitățile metabolice ale celulei. Acestea sunt influențate de factori genetici (genele codificatoare de citocrom P450), hormonali (ciclul menstrual, sarcina, lăuzia) și individuali. Factorii individuali cuprind factori nutriționali (dietă hipoglucidică, post prelungit, consum de alcool și fumat), factori medicamentoși (sulfonamide, barbiturice, anticoncepționale orale, fenitoină) și de mediu (intoxicație cu plumb). Expunerea intensă la factorii externi accentuează sinteza hemului și/sau exprimarea enzimelor citocromului P450, astfel, în cazul unui deficit enzimatic, precursorii hemului se cumulează.[2,4]

Etapa cheie, limitativă, a sintezei hemului este mediată de izoenzima „casnică" (housekeeping) delta-aminolevulinat sintaza 1 (ALAS1) la nivel hepatic, respectiv ALAS2 în măduva hematogenă. Activitatea acestor două izoenzime este influențată direct și indirect de către factorii de risc menționați anterior și printr-un mecanism de feedback negativ. Hemul, produsul final a lanțului metabolic inhibă sinteza, iar deficitul de hem accentuează activitatea ALAS.[4,9]

37.5.5. Tablou clinic și diagnostic

37.5.5.1. Porfiriile hepatice

Porfiria acută intermitentă (AIP)

Simptomatologia în AIP apare foarte rar înainte de pubertate, preponderent la femei.[11] Manifestările clinice în AIP sunt datorate afectării sistemului nervos și survin sub forma unor crize intermitente, de cele mai multe ori prin durere abdominală severă, ca manifestare a neuropatiei autonome, fără semne de iritație peritoneală, cu grețuri, vărsături, hipertensiune arterială, tahicardie și agitație. În cazurile avansate simptomatologia neurologică poate progresa spre confuzie, convulsii și halucinații. Neuropatia periferică se manifestă prin durere și slăbiciune musculară, tetrapareză și insuficiență respiratorie.[12]

Manifestări nespecifice: hiponatremia determinată de afectare neurologică centrală hipotalamică secundară creșterii secreției de hormon antidiuretic, modificări hidroelectrolitice, anemia normocromă normocitară tranzitorie, hipercolesterolemia prin LDL crescut, scăderea toleranței la glucoză, nivel crescut de tiroxină.[12]

Diagnosticul se bazează pe prezența sindromului abdominal și a manifestărilor neurologice precum și pe culoarea modificată, roșiatică a urinii. Confirmarea este dată de modificările de laborator identificate în pusee acute prin eliminarea urinară crescută de ALA, porfobilinogen (PBG), uroporfirină III și coproporfirină III, cu scăderea eliminării prin materii fecale.[13]

Porfiria cutanea tarda (PCT)

Este cea mai frecventă formă, apare mai frecvent la bărbați cu debut între deceniile cinci sau șase de viață, fiind caracterizată prin fotosensibilitate cronică cu leziuni tegumentare, deseori vezicule, bule, fragilitate cutanată preponderent pe partea dorsală a mâinilor expusă la soare. Pe piele mai pot apărea pete albe denumite "millia", ce se rup formând eroziuni, cruste, cicatrici atrofice, determinând un aspect în mozaic al pielii. În hipertricoza periorbitală apare o zonă de hiperpigmentare în ramă de ochelari denumită "ochi de șoim". Manifestările neurologice sunt absente. Disfuncția hepatică este deseori prezentă, PCT survine întotdeauna la pacienți cu cantitate normală sau crescută de fier hepatic. Deficitul de fier apare ca factor protector. Riscul de carcinom hepatocelular în PCT este crescut.[14] În PCT, mutațiile enzimatice ereditare s-au descris într-un număr mai redus, fiind o afecțiune dobândită, aceasta se dezvoltă prin interacțiunea factorilor externi (de mediu, infecțioși, comportamentali, genetici), determinând deficiența enzimei uroporfirinogen decarboxilază (UROD) hepatică. [15]

Diagnosticul pozitiv se bazează pe asocierea simptomatologiei tegumentare, afectare hepatică și nivel crescut de uroporfirine excretate.[13]

Porfiria prin deficit de ALA-dehidratază (ALAD)

Manifestările clinice în ALAD includ simptomele neuroviscerale deja amintite, fără modificări cutanate. Pacienții heterozigoți cu activitate restantă de 50% a enzimei ALAD sunt asimptomatici.[16] Dintre cele 10 cazuri raportate în literatura de specialitate toți au fost bărbați, cu debutul bolii în jurul vârstei de 14 ani.[17]

Suprimarea activității enzimatice ALAD poate surveni și în: diabet zaharat, insuficiența renală cronică, fumat, alcool, deficit de zinc, intoxicație cu plumb și tirozinemia ereditară.[6]

Simptomatologia sugestivă și modificările de laborator (eliminarea crescută urinară de ALA și coproporfirină III, respectiv nivel crescut de protoporfirină serică) confirmă diagnosticul.[13]

Coproporfirina ereditară (HCP)

Se caracterizează prin simptome neuroviscerale similare cu cele descrise la AIP cu durere abdominală progresivă, grețuri, vărsături. În lipsa intervenției terapeutice adecvate, se poate dezvolta neuropatia motorie cu progresie distală, manifestată prin apariția slăbiciunii musculare la nivelul extremităților.

Afectarea inervației mușchilor respiratori și a diafragmei determină insuficiență respiratorie. Atacurile acute pot fi declanșate de medicamente, dietă hipocalorică sau faza luteală a ciclului menstrual, acestea fiind mai frecvente la femei cu vârsta de 16-45 ani. În 20% dintre episoadele acute au fost raportate simptome de fotosensibilitate, frecvența manifestărilor cutanate fiind mult redusă față de VP.[18-20]

Investigațiile de laborator pun în evidență eliminare urinară și fecală crescută de coproporfirină III și nivel ridicat al concentrației urinare de ALA și PBG.[13]

Porfiria variegata (VP)

Tabloul clinic în VP este variabil, de unde și denumirea afecțiunii, cu apariția acesteia preponderent în decadele a doua și a treia de viață, mai frecvent la femei.[13] Atacurile acute sunt identice cu cele din AIP. Manifestările cutanate fototoxice pot include eroziuni, bule și ulcerații datorită

friabilității excesive a pielii. La vârsta adultă, cel mai des apar modificări tegumentare veziculobuloase, subepidermice cu vindecare lentă, la nivelul regiunii expuse la soare. Leziunile cutanate cronice includ milia, cicatrici, zone de hipo- și hiperpigmentație și îngroșarea pielii.[21,22]

Diagnosticul se stabilește prin teste biochimice care pun în evidență excreția în concentrații crescute de proto- și coproporfirine prin materii fecale, respectiv de coproporfirină urinară, care apare și în afara atacurilor acute. Atacurile acute se caracterizează prin excreția crescută de ALA și PBG. Diferențierea acestei patologii de celelalte forme de porfirii se face prin evidențierea în plasmă, la pH neutru a spectrului de porfirine, precum și prin identificarea mutațiilor heterozigote în gena PPOX.[13]

37.5.5.2. Porfiriile eritropoetice, cutanate

Porfiriile cutanate afectează preponderent tegumentele și se împart în două categorii: cu formare de vezicule ("blistering") și fără formare de vezicule ("non-blistering").[23]

Porfiria congenitală eritropoetică (PEC)

PEC sau Boala Günter este caracterizată clinic prin fotosensibilitate cutanată accentuată cu formare de vezicule, bule și ulcerații cu tendință la suprainfectare care pot cauza deformare facială. Severitatea patologiei este dată de către gradul de mutație genetică la nivelul genei UROS.[24] În formele severe, simptomatologia debutează intrauterin prin hidrops fetal sau în primele zile postpartum.

PEC poate fi suspectată când fotosensibilitatea accentuată, manifestată prin leziunile cutanate, apare precoce după naștere sau în copilărie, când culoarea urinii este roz sau roșu închis care pătează scutecul. Alte manifestări clinice sunt splenomegalia, anemia hemolitică dependentă de transfuzii repetate, modificări scheletice prin calcificări și osteoliză date de expansiunea măduvei osoase și deficit de vitamina D. Eritrodonția apare în urma depunerii cristalelor de porfirină în dentină și dă o colorație maroniu-roșcată a dinților în lumină ultravioletă.

Formele severe se manifestă prin vezicule, urină roșie, tulburare mieloproliferativă, anemie hemolitică, la pacienții cu transfuzii repetate.[25-27] Diagnosticul se confirmă prin evidențierea deficitului de uroporfirinogensintetază.[13]

Protoporfiria eritropoetică și Protoporfiria legată de cromozomul X

EPP este cea mai frecventă formă la copii, iar XLP este porfiria descrisă cel mai recent. Manifestările cutanate, cu intensitate scăzută comparativ cu boala Günther, debutează în copilărie și sunt permanente. Lumina soarelui sau orice sursă de lumină declanșează fotosensibilitate care se manifestă prin durere locală, arsură, mâncărime, eritem. Fragilitatea pielii este absentă, fără formare de vezicule. Aceste modificări dispar în prima zi după întreruperea expunerii la lumină și se vindecă fără cicatrizare. Expunerea repetată la lumină poate determina îngroșarea pielii.[26-28]

Alte manifestări sunt: anemia feriprivă formă ușoară, hipersplenism secundar, supraîncărcare cu fier, hemosideroză, hepatopatie protoporfirică care poate necesita transplant hepatic.[26-28]

În EPP diagnosticul se confirmă prin evidențierea concentrației crescute de protoporfirină la nivelul măduvei osoase, plasmă, eritrocite, bilă și materii fecale, nivel urinar normal de porfirine și scăderea activității de hemsintetază.[13]

În XLP diagnosticul se stabilește prin identificarea mutației genetice. Frotiul medular evidențiază hipercelularitate cu deviere spre stânga, sideroblași anormali și eritropoeză megaloblastică. Activitatea ALAS este redusă la nivelul eritrocitelor din măduva osoasă.[13]

37.5.6. Tratament

37.5.6.1. Tratamentul profilactic și managementul porfiriilor

Măsurile profilactice cuprind evitarea factorilor declanșatori, fiind esențiale pentru managementul bolii și pentru prevenirea atacurilor acute.[13]

Givosiranul este un mic ARN interferent (siRNA) care inhibă expresia hepatică a enzimei ALAS1 și este aprobat de FDA pentru tratamentul adulților cu AHP. Se administrează subcutanat, 2,5

mg/kg o dată pe lună, pentru prevenirea atacurilor acute. Într-un studiu clinic de fază III, givosiranul a redus rata anuală a atacurilor cu 74% comparativ cu placebo. Tratamentul a fost asociat cu scăderea nivelurilor urinare de ALA și PBG, precum și cu o îmbunătățire a calității vieții. Pacienții tratați cu givosiran au raportat ameliorarea simptomelor cronice și o reducere a necesarului de hemin și analgezice.

Reacțiile adverse includ creșterea valorilor enzimelor hepatice, scăderea ratei estimate de filtrare glomerulară (eGFR) și creșterea nivelului plasmatic al homocisteinei. Givosiranul nu este recomandat femeilor însărcinate sau celor care intenționează să rămână însărcinate, datorită datelor limitate privind siguranța sa în această populație. [29]

Alte strategii terapeutice includ utilizarea analogilor hormonului eliberator de gonadotropine (GnRH), recomandați femeilor cu atacuri recurente corelate cu ciclul menstrual, deși rezultatele au fost variabile. [30]

Deși transplantul hepatic este considerat curativ în AHP, acesta este indicat doar la pacienții cu simptomatologie sever debilitantă, refractară la tratamentele farmacologice convenționale.[31]

Porfiriile cu manifestare cutanată se tratează prin evitarea expunerii la lumină, îngrijirea atentă a pielii și utilizarea hainelor fotoprotectoare. Pentru reducerea excesului de fier, se va opta pentru flebotomii repetate. Clorochina crește excreția urinară de porfirine. Se recomandă evitarea alcoolului și a estrogenilor în PCT. În EPP se va administra și caroten.[32]

37.5.6.2. Monitorizarea pe termen lung

Pacienții cu AHP trebuie monitorizați anual prin evaluarea funcției hepatice și renale. În cazurile în care valorile enzimelor hepatice rămân persistent crescute, trebuie investigate și excluse alte cauze posibile.

La pacienții cu vârsta peste 50 de ani care suferă de AHP, se recomandă efectuarea ecografiilor hepatice la fiecare șase luni, indiferent de prezența simptomelor clinice, pentru detectarea precoce a unui eventual carcinom hepatocelular.[33]

37.5.6.3. Tratamentul atacurilor acute

Atacurile acute necesită spitalizare și monitorizare continuă. *Tratamentul simptomatic* constă în administrarea medicamentelor cunoscute ca fiind sigure în porfirii. Pentru ameliorarea durerii se vor folosi opioide, petidină, morfină. Inducerea somnului și a relaxării musculare se va realiza prin administrarea clopromazinei, iar pentru scăderea hiperreactivității simpatice se va administra propranolol.[32]

Administrarea de glucoză și de hem-arginat reprezintă tratamentul de bază în porfirii, cu efect în reducerea sintezei ALA, scăderea excreției urinare a acestuia și a PBG-ului conducând la ameliorare clinică. Pentru menținerea aportului energetic crescut, se va administra glucoză oral sau intravenos în atacurile ușoare până la administrarea hem-arginatului. Hem-arginatul nu poate remedia afectarea neuronală deja instalată, motiv pentru care ar trebui administrat cât mai devreme, la suspiciunea instalării unui atac. Doza este 3 mg/kg/zi, 4 zile, intravenos, prin cateter central venos.

În cazul *convulsiilor* dintr-un atac acut se va monitoriza osmolaritatea plasmatică și echilibrul hidroelectrolitic și se va restricționa ingestia de lichide. Convulsiile vor dispărea odată cu remiterea atacului. Majoritatea anticonvulsivantelor sunt porfirinogene. Tratamentul de elecție în convulsiile din atacurile acute cuprinde gabapentinul și vigabatrinul,[32] utilizați și în scop profilactic mai ales la femei. În această situație inducerea menopauzei cu agoniști ai hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH) poate fi luată în considerare.[32]

Prevenirea atacurilor acute se va realiza prin evitarea factorilor declanșatori și a dietelor cu aport energetic scăzut. Pacienții pot fi sfătuiți să se alăture unui grup de sprijin și să poarte brățară de

identificare, pentru situații de urgență. La femei tinere, sarcina este recomandată după obținerea unei perioade de remisiune de minim doi ani.[32]

37.5.6.4. Screening și studii familiale

Analiza genetică poate fi dificilă în cazul porfiriilor din cauza multiplelor mutațiilor cunoscute. Descrierea mutației implicate în producerea bolii la unul dintre membrii familiei, permite identificarea membrilor cu porfirie latentă, iar, prin excluderea statusului de purtător, restricțiile privind prevenirea atacurilor acute și screeningul familial nu sunt necesare.[34]

37.5.7. Prognostic. Complicații

Prognosticul în porfiria acută este variabil, depinde atât de frecvența și de severitatea atacurilor acute, de prezența factorilor declanșatori, precum și de inițierea promptă a tratamentului. Complicațiile neurologice severe, prin paralizia mușchilor respiratori și a diafragmei determină insuficiență respiratorie acută și pun viața în pericol. Deteriorarea neurologică poate avea caracter progresiv prin recidivarea atacurilor acute. Fără tratament, calitatea vieții este sever alterată, cu risc major de mortalitate. Prin minimizarea expunerii la factorii declanșatori, tratament adecvat și monitorizare atentă, prognosticul în majoritatea cazurilor este favorabil.[32]

În porfiriile cronice evoluția clinică este de obicei favorabilă în cazul diagnosticului precoce, evitării factorilor de risc și respectării tratamentului. Fără tratament adecvat modificările cutanate devin persistente și crește riscul de cancer hepatic.[32]

Bibliografie:

1. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. N Engl J Med. 2017;377:862–872. doi:10.1056/NEJMra1608634
2. Souza PVS, Badia BML, Farias IB, Gonçalves EA, Pinto WBVR, Oliveira ASB. Acute hepatic porphyria for the neurologist: current concepts and perspectives. Arq Neuropsiquiatr. 2021;79:68–80. doi:10.1590/0004-282X20200096
3. Wang B, Rudnick S, Cengia B, Bonkovsky HL. Acute hepatic porphyrias: review and recent progress. Hepatol Commun. 2018;3:193–206. doi:10.1002/hep4.1297
4. Phillips JD. Heme biosynthesis and the porphyrias. Mol Genet Metab. 2019;128:164–177. doi:10.1016/j.ymgme.2019.04.008
5. Bulaj ZJ, Phillips JD, Ajioka RS, et al. Hemochromatosis genes and other factors contributing to the pathogenesis of porphyria cutanea tarda. Blood. 2000;95(5):1565–1571.
6. Ramanujam VS, Anderson KE. Porphyria Diagnostics-Part 1: A Brief Overview of the Porphyrias. Curr Protoc Hum Genet. 2015;86:17.20.1-17.20.26. doi:10.1002/0471142905.hg1720s86
7. Manceau H, Gouya L, Puy H. Acute hepatic and erythropoietic porphyrias: from ALA synthases 1 and 2 to new molecular bases and treatments. Curr Opin Hematol. 2017;24(3):198–207.
8. de Souza PVS, Badia BML, Farias IB, Pinto WBVR, Oliveira ASB. Acute Hepatic Porphyria: Pathophysiological Basis of Neuromuscular Manifestations. Front Neurosci. 2021;15:715523. doi:10.3389/fnins.2021.715523
9. Badminton MN, Anderson KE, Deybach JC, Harper P, Sandberg S, Elder GH. From chemistry to genomics: A concise history of the porphyrias. Liver Int. 2024;44(9):2144-2155. doi:10.1111/liv.15960
10. Dickey AK, Leaf RK, Balwani M. Update on the Porphyrias. Annu Rev Med. 2024;75:321–335. doi:10.1146/annurev-med-042921-123602
11. Whatley SD, Badminton MN. Role of genetic testing in the management of patients with inherited porphyria and their families. Ann Clin Biochem. 2013;50:204–216.

12. Herrick AL, McColl KEL. Acute intermittent porphyria. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005;19(2):235–249.
13. Serban V, Sima A. Tratat român de boli metabolice: Porfiriile. Vol. 2. Brumar; 2011. p. 553–564.
14. Frank J, Poblete-Gutierrez P. Porphyria cutanea tarda - when skin meets liver. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010;24(5):735–745.
15. Jalil S, Grady JJ, Lee C, Anderson KE. Associations among behavior-related susceptibility factors in porphyria cutanea tarda. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(3):297–302.
16. Bird TD, Hamernyik P, Nutter JY, Labbe RF. Inherited deficiency of delta-aminolevulinic acid dehydratase. Am J Hum Genet. 1979;31(6):662–668.
17. Lahiji AP, Anderson KE, Chan A, et al. 5-Aminolevulinate dehydratase porphyria: update on hepatic 5-aminolevulinic acid synthase induction and long-term response to hemin. Mol Genet Metab. 2020;131(4):418–423.
18. Bissell DM, Wang B, Cimino T, Lai J. Hereditary Coproporphyria. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews [Internet]. University of Washington; 2012. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114807/
19. Anderson KE. Clinical and laboratory diagnosis of the porphyrias. In: Ferreira GC, Kadish KM, Smith KM, Guilard R, editors. Handbook of Porphyrin Science. Vol. 29. World Scientific Publishing; 2014. p. 370–406.
20. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, Kushner JP, Pierach CA, Pimstone NR, Desnick RJ. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. Ann Intern Med. 2005;142(6):439–450.
21. Chemmanur AT, Bonkovsky HL. Hepatic porphyrias: diagnosis and management. Clin Liver Dis. 2004;8:807–838.
22. Singal AK, Anderson KE. Variegate Porphyria – GeneReviews. 2013. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK121283/
23. Lefever S, Peersman N, Meersseman W, et al. Development and validation of diagnostic algorithms for the laboratory diagnosis of porphyrias. J Inherit Metab Dis. 2022;45(6):1151–1162.
24. Fritsch C, Bolsen K, Ruzicka T, Goerz G. Congenital erythropoietic porphyria. J Am Acad Dermatol. 1997;36(4):594–610.
25. Deybach JC, de Verneuil H, Phung N, Nordmann Y, Puissant A, Boffety B. Congenital erythropoietic porphyria (Gunther's disease): enzymatic studies on two cases of late onset. J Lab Clin Med. 1981;97:551–558.
26. Anderson KE. Approaches to treatment and prevention of human porphyrias. In: Kadish KK, Smith KM, Guilard R, editors. The Porphyrin Handbook. Vol. 14. Academic Press; 2003. p. 247–283.
27. Anderson KE, Lee C. Testing for Porphyria. The American Porphyria Foundation; 2010. Available from: http://www.porphyriafoundation.com/testing-for-porphyria
28. Chemmanur AT, Bonkovsky HL. Hepatic porphyrias: diagnosis and management. Clin Liver Dis. 2004;8:807–838.
29. Dickey AK, Leaf RK. Givosiran: a targeted treatment for acute intermittent porphyria. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2024;2024(1):426–433. doi:10.1182/hematology.2024000663
30. Innala E, Bäckström T, Bixo M, Andersson C. Evaluation of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for prevention of menstrual-related attacks in acute porphyria. Acta Obstet Gynecol Scand. 2010;89(1):95–100. doi:10.3109/00016340903390729
31. Singal AK, Parker C, Bowden C, Thapar M, Liu L, McGuire BM. Liver transplantation in the management of porphyria. Hepatology. 2014;60(3):1082–1089. doi:10.1002/hep.27086

32. Thadani H, Deacon A, Peters T. Diagnosis and management of porphyria. BMJ. 2000;320(7250):1647–1651. doi:10.1136/bmj.320.7250.1647
33. Moghe A, Dickey A, Erwin A, Leaf RK, et al. Acute hepatic porphyrias: Recommendations for diagnosis and management with real-world examples. Mol Genet Metab. 2023;140(3):107670. doi:10.1016/j.ymgme.2023.107670
34. Lee JD, Anvert M. Identification of the most common mutation within the porphobilinogen deaminase gene in Swedish patients with AIP. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991;88:10912–10915.

Capitolul 37.6. Erorile înnăscute ale metabolismului intermediar

Maria Gabriela Rezmuves, Mariana Cornelia Tilinca

Erorile înnăscute ale metabolismului, moștenite sau rezultate în urma unei mutații spontane, reprezintă un grup heterogen de tulburări caracterizate prin eșecul căilor metabolice implicate în descompunerea sau în stocarea carbohidraților, acizilor grași și a proteinelor. Deși fiecare dintre aceste erori înnăscute de metabolism individual este rară, ca grup apar la 1 din 2.500 de nașteri. Cel mai frecvent, aceste erori ale metabolismului sunt transmise autozomal recesiv, rareori autozomal dominant sau X-linkat.[1]

37.6.1. Erorile înnăscute ale metabolismului aminoacizilor

Aminoacizii sunt molecule organice care servesc ca substrat pentru sinteza proteinelor, dar au și roluri în semnalizarea celulară, reglarea expresiei genelor, producerea de energie, substrat pentru purine, pirimidine și alți metaboliți cheie. Anomaliile în biosinteza și degradarea aminoacizilor stau la baza erorilor înnăscute ale metabolismului aminoacizilor.[2]

Erorile înnăscute ale metabolismului aminoacizilor cuprind erorile următoarelor molecule: fenilalanină, tirozină, aminoacizi cu lanț ramificat, aminoacizi din ciclul ureei, metionină, cistină/cisteină, triptofan, glicină, prolină, acid glutamic, histidină, lizină și acid aspartic.[2]

37.6.1.1 Erorile înnăscute ale metabolismului fenalaninei

37.6.1.1.1. Fenilcetonuria

Apare secundar unei deficiențe a enzimei hepatice FAH (fenilalanin-hidroxilază), determinată de mutația genei FAH, localizată pe cromozomul 12q22-q.24, cu transmitere autozomal recesiva.[2,3,4] Deficitul de FAH induce acumularea în organism a fenialaninei și a metaboliților acesteia (acidul fenil-piruvic, acidul fenil-lactic, acidul orto-hidroxi-fenil-acetic). Prevalența acestei boli este de 1:10000 de persoane, reprezentând cea mai comună eroare a metabolismului aminoacizilor.

Tabloul clinic constă în suferință neuro-psihică (retard mental, sindrom convulsiv, autism, spasticitate), retard în dezvoltarea staturo-ponderală, hipopigmentație (tegumente albe, păr blond, ochi albaștri), urină cu miros particular "de șoarece" și dermatită seboreică cronică. Exceptând hipopigmentația, tabloul clinic devine evident doar după primul trimestru de viață. [2,3,4]

Diagnosticul se bazează pe valori ale fenilalaninei persistent crescute peste 120 µmol/L, valori normale ale tirozinei plasmatice și ale tetrahidrobiopterinei plasmatice și/sau identificarea de variante patogene bialelice ale genei FAH la testarea moleculară. Este importantă efectuarea screeningului la nou-născuți, având în vedere faptul că diagnosticul precoce al bolii, poate contribui la dezvoltarea normală a nou născutului.[2,3,4]

Tratament:

- *Dietă* cu conținut redus de fenilalanină cu scopul menținerii nivelului de fenilalanină plasmatică 120 - 360 µmol/L. Pentru prevenirea afectării neuropsihiatrice este importantă inițierea dietei cât mai precoce la nou-născuți și complianță la dietă pe parcursul vieții;
- *Terapiile farmacologice*: Sapropterina (forma sintetică a tetrahidrobiopterin, utilizabilă la orice vârstă, reduce nivelul de fenilalanină plasmatică și crește toleranța la proteinele naturale) și Pegvaliase (fenilalanin-amoniac liazei pegilate - terapie de substituție enzimatică destinată pacienților cu fenilcetonurie cu vârsta de ≥16 ani, care au niveluri necontrolate de fenilalanină plasmatică cu valori peste 600 µmol/L în ciuda tratamentului curent).[5]

Prognosticul și evoluția sub tratament sunt favorabile în contextul diagnosticului încă de la naștere. *Evoluția naturală a bolii* este nefavorabilă, dezvoltarea neuropsihiatrică fiind neadecvată, calitatea vieții scăzută, iar speranța de viață redusă. Femeile diagnosticate cu fenilcetonurie pot da

naștere la copii cu retard mental și microcefalie, motiv pentru se recomandă un control riguros al nivelurilor de fenilalanină plasmatică și al tratamentului atât prenatal, cât și pe perioada sarcinii.[1,5]

37.6.1.1.2. Hiperfenilalaninemiile

Se împart în 3 categorii: secundare unor deficite enzimatice în metabolismul biopterinei, tranzitorii și benigne.[6]

1. **Hiperfenilalaninemiile secundare unor deficite enzimatice în metabolismul biopterinei**

Sunt reprezentate de 2-6 TH pteridinsintetază și GTP-ciclo-hidrolază care apar prin deficit de sinteză a biopterinei, respectiv carbinolamin-dehidratază și hidro-pteridin-reductază secundare deficitului de reciclare a tetrahidro-biopterinei. *Tabloul clinic* este asemănător celui din fenilcetonurie, manifestându-se prin deficit în dezvoltarea neuro-pshiatrică secundar acumulării fenilalaninei la nivel cerebral. În cazul deficitului de dihidro-pteridin-reductază apare un deficit de acid folic care în timp duce la instalarea unei anemii macrocitare. Diagnosticul se stabilește prin testul de încarcare cu tetrahidrobiopterină (2-10 mg/kg), care normalizează fenilalanina plasmatică, în decurs de 4-6 ore. Tratamentul constă în dietă cu conținut redus de fenilalanină și precursori ai substanțelor neurotransmițătoare (L-Dopa, 5-hidroxitriptofan, carbidopa). În cazul pacienților cu deficit de dihidro-pteridin-reductază se recomandă substituția cu biopterină și acid folinic. Principalele caracteristici ale hiperfenilalaninemiilor secundare unor deficite enzimatice în metabolismul biopterinei și diagnosticul diferențial sunt prezentate în Tabelul 37.6.1.1.[4,6]

2. **Hiperfenilalaninemia tranzitorie**

Poate fi observată la nou născuți în următoarele situații:

Tirozinemia neonatală tranzitorie (se va descrie într-o secțiune ulterioară);

Ca urmare a alimentației artificiale cu formule de lapte cu un conținut proteic crescut, în asociere cu o posibilă „imaturitate" tranzitorie FAH la această vârstă.[4,6]

3. **Hiperfenilalaninemia benignă**

Apare la pacienții cu un deficit parțial de FAH, valorile fenilalaninei plasmatice sunt sub 120 µmol/L, astfel unii copii se vor dezvolta normal chiar și fără restricții alimentare.[4,6]

Tabelul 37.6.1.1.1. Principalele caracteristici ale hiperfenilalaninemiilor secundare unor deficite enzimatice în metabolismul biopterinei și diagnosticul diferențial [4, 6]

Anomalia metabolică	Enzima deficitară			Diagnostic diferențial		
	Denumire	Localizarea genei	Transmitere	Neopterină	Biopterină	Neopterină și biopterină
Deficit de sinteză a biopterinei	2-6 TH pteridin sintetază	11q22-q23	AR	↑	↓	↑
	GTP-ciclo-hidrolază	14q.22	AR	↓	↓	-
Deficit de reciclare a tetrahidro-biopterinei	Carbinolamin-dehidratază	-	-	N	↑	↓
	Hidropteridin-reductază	4p15.3	AR	-	7- biopterină	-

AR - autozomal recesiv; ↓ - scăzut, ↑ - crescut, N - normal.

37.6.1.2. Erorile înnăscute ale metabolismului tirozinei

Tirozina este un aminoacid neesențial care derivă din fenilalanina prin acțiunea FAH, cu rol în sinteza neurotransmițătorilor, a proteinelor, a melaninei și a hormonilor tiroidieni.[7]

37.6.1.2.1. Tirozinemiile

Se clasifică în: tirozinemia tip 1, tirozinemia tip 2, Hawkinsinuria și tirozinemia neonatală tranzitorie.

1. **Tirozinemia tip 1** sau **tirozinemia hepatorenală**

Se caracterizează prin deficit de fumaril-aceto-acetat-hidroxilază.

Tabloul clinic cuprinde 2 forme:

a. *Forma acută sau infantilă*, cu debut în primele 6 luni de viață, cu un tablou clinic dominat de insuficiență hepatică, cu prognostic rezervat și, de cele mai multe ori, decesul survine până la vârsta de 2 ani. Acești pacienți prezintă un miros specific de "varză fiartă".
b. *Forma cronică* constă în asocierea hepatopatiei cu nefropatie cronică, afectare neurologică manifestată prin retard mental și motor și rahitism hipofosfatemic.[8]

Diagnosticul este confirmat de prezenţa succinil-acetonei în ser și în urină, deficit de fumaril-aceto-acetat-hidroxilază (în ţesutul hepatic sau în fibroblaştii din cultură) și creștere moderată a concentrației plasmatice a tirozinei, a metioninei și a altor aminoacizi. Alte investigații: hiperbilirubinemie, sindrom de hepatocitoliză, valori crescute ale α-fetoproteinei, amino-acidurie generalizată, modificări de laborator sugestive de hepatită cronică activă sau de ciroză hepatică.[8] *Tratament:* dietă cu conținut redus de tirozină și fenilalanină cu menținerea concentrațiilor plasmatice ale tirozinei între 200–600 μmol/L, terapie cu Nitisinone (NTBC) cu doză de inițiere de 1 mg/kg/zi cu posibilitatea ajustării în funcție de evoluție și transplant hepatic.[8]

2. **Tirozinemia tip 2, tirozinemia oculo-cutanată** sau **sindromul Richner-Hanhart**

Se caracterizează prin deficit de tirozin-amino-transferază, o enzimă implicată în degradarea tirozinei, rezultând astfel hipertirozinemie care determină leziuni oculare, cutanate și, în anumite cazuri, retard mental. *Tabloul clinic* cuprinde: leziuni cutanate (plăci hiperkeratotice asociate adesea cu hiperhidroză, localizate la nivelul palmelor și plantelor) și leziuni oculare (leziuni la nivelul corneei, fotofobie, blefarospasm și lăcrimare excesivă). Retardul mental apare cu o prevalență de 60%, preponderent în cazul unui diagnostic tardiv sau în lipsa tratamentului. *Diagnosticul:* testare genetică pentru determinarea mutațiilor genei TAT. *Tratament:* dietă cu aport scăzut de tirozina și fenilalanină precum și tratament simptomatic. [9]

3. **Hawkinsinuria**

Se caracterizează prin deficit de p-OH-fenil-piruvat-oxidază ca urmare a mutației genei HPD (4-hidroxifenilpiruvat dioxigenază), cu transmitere autozomal dominantă. *Tabloul clinic*, cu manifestări doar la vârsta de sugar odată cu începerea diversificării și a inițierii unei diete bogate în proteine, constă în acidoză metabolică, diaree, vărsături, cetoză, hepatomegalie, greutate staționară și un miros specific „de pisică". *Tratament:* dietă cu aport scăzut de tirozină și fenilalanină în asociere cu administrare de vitamina C în doze mari.[10]

4. **Tirozinemia neonatală tranzitorie**

Este o afecțiune benignă, care nu implică anomalii genetice, dar poate să apară în contextul unui defect de maturizare al enzimelor asociate cu metabolismul tirozinei. Această formă de tirozinemie este asimptomatică, dar în contextul unor valori persistente ale tirozinei plasmatice peste 20 mg/dL, poate cauza un deficit cognitiv minor. *Tratament:* vitamina C 200-400 mg/zi în asociere cu o dietă hipoproteică (aport proteic sub 2 g/kgc/zi).[11]

37.6.1.2.2. *Albinismul*

Este reprezentat de un grup heterogen de tulburări genetice caracterizate prin perturbarea procesului de sinteză a melaninei sau prin dezvoltarea anormală a melanosomilor. *Tablou clinic*:

- *Forma generalizată* sau albinismul oculocutanat poate fi:
- Tip 1 - tirozinazo negativ, prezintă deficit de tirozinază, mutație localizată la nivelul cromozomului 11q;
- Tip 2 - tirozinazo pozitiv, este cea mai întâlnită formă de albinism, mutație localizată la nivelul cromozomului 15. În acest tip de albinism se încadrează două sindroame genetice importante: sindromul Chediack-Higashi (cu susceptibilitate crescută la infecții și la apariție de limfoame)

și sindromul Hermansky-Pudlak (asociază sindrom hemoragipar și acumulare de ceroid la nivel tisular cu evoluție în timp spre fibroză pulmonară și insuficiență renală).

- *Forma parțială* sau oculară/piebaldismul apare ca urmare a migrării anormale a melanocitelor din creasta neuronală, determinând astfel absența pigmentului la nivelul frunții, scalpului, porțiunea mijlocie a extremităților și regiunea centrală anterioară a trunchiului.[12,13]

37.6.1.2.3. Alcaptonuria

Este caracterizată de deficitul de oxidază a acidului homogentizic care produce acumularea în organism a acestui acid secundar mutației genei HDG (Homogentizat 1,2-dioxigenază) localizată pe cromozomul 3q13.33, cu transmitere autozomal recesivă. *Tablou clinic:* este evident doar la vârstă adultă, când apare triada ocronoză, acidurie homogentisică și osteoartropatia ocronotică. Ocronoza rezultă prin depunerea de pigment negru/maroniu în țesuturi (pavilioanele urechilor, sclere, valve cardiace, tendoane, piele etc). Singura manifestare evidentă încă din perioada de sugar, reprezentând o caracteristică a bolii, este urina care devine aproape neagră la câteva ore după eliminare. *Diagnosticul* se bazează pe determinarea acidului homogentizic din urina pe 24 ore prin cromatografie gazoasă cu spectrometrie de masă și prin determinarea genetică a mutațiilor genei HDG. *Tratament:* dietă săracă în proteine, evitarea expunerii la raze ultraviolete, vitamina C în doze mari și Nitisione.[14]

37.6.1.3. Erorile înnăscute ale metabolismului aminoacizilor cu lanț ramificat

Aceste erori sunt reprezentate de un grup de boli genetice rare cauzate de deficiențe enzimatice care afectează degradarea normală a aminoacizilor esențiali cu lanț ramificat: leucină, izoleucină și valină.[15,16]

Boala urinei cu miros de sirop de arțar este o afecțiune cu transmitere autozomal recesivă caracterizată prin afectarea activității normale a complexului dehidrogenazei α-cetoacizilor cu lanț ramificat. Din punct de vedere genetic, boala apare ca urmare a mutațiilor la nivelul a 4 gene răspunzătoare de codificarea subunităților enzimatice ale complexului dehidrogenazei α-cetoacizilor cu lanț ramificat (format din 4 subunități: E1α, E1β, E2 şi E3), esențial pentru metabolizarea aminoacizilor cu lanț ramificat: BCKDHA (cromozomul 19q13.2 - pentru E1α), BCKDHB (cromozomul 6p.21- pentru E1β), DBT (cromozomul 1p31- pentru E2) și DLD (cromozomul 7q.31 - pentru E3).[17]

Forme clinice:

- Forma clasică: debutează în prima săptămână de viață. Se manifestă prin: inapetență, vărsături, letargie, convulsii, comă, hipertonie și opistotonus alternând cu hipotonie. Urina, transpirația și cerumul au miros de sirop de arțar. Paraclinic se decelează acidoză metabolică severă, hipoglicemie și cetoză. La determinările plasmatice și urinare, se identifică valori crescute ale leucinei, izoleucinei si valinei. Tratamentul episoadelor acute este simptomatic și constă în corectarea hipoglicemiei, reechilibrare hidroelectrolitică și acido-bazică și dializă peritoneală. Tratamentul cronic constă în dietă săracă în aminoacizi cu lanț ramificat. Prognosticul este rezervat.
- Forma intermediară: în perioada neonatală se manifestă doar prin mirosul specific al urinii și al cerumului, ulterior pot să apară tulburări de alimentație și întârziere în dezvoltarea staturo-ponderală și retard mental ușor.
- Forma intermitentă: se manifestă sub forma unor episoade acute care apar în condiții de stres.
- Forma responsivă la tiamină se manifestă asemănător formei intermediare, dar este responsivă la tratament cu tiamină.
- Forma E3 deficientă prezintă 2 fenotipuri: fenotipul neurologic (manifestat prin hipotonie, letargie, convulsii, vărsături, hepatomegalie, sindromul Leigh, întârziere în dezvoltarea staturo-ponderală și neuro-psihiatrică) și fenotipul hepatic (manifestat prin grețuri, vărsături,

hepatomegalie și encefalopatie hepatică). Asociază frecvent acidoză lactică. Prognosticul este rezervat.[17]

37.6.1.4. Erorile înnăscute ale metabolismului aminoacizilor din ciclul ureei

Aceste erori cuprind următoarele boli genetice: deficit de acetil-glutamat-sintetază, deficit de carbamil-fosfat-sintetază, deficit de ortinin-transcarbaminază, citrulinemia tip 1 (deficit de arginino-succinat-sintetază), citrulinemia tip 2 (deficit de transportor al citrulinei), arginin-succinic-aciduria (deficit de arginino-succinatliază), hiperargininemia (deficit de arginază I), sindromul hiperornitinemie-hiperamoniemie-homocitrulinemie (deficit de transportot al ornitinei), atrofie girată retiniană (deficit de ornitin-aminotransferaza). Toate aceste boli determină apariția hiperamoniemiei care favorizează acumularea de lichid în astrocite cu apariția edemului cerebral.[18,19]

Tabloul clinic:

- Formele cu deficit enzimatic sever: debutează în perioada neonatală și se manifestă prin grețuri, vărsături, inapetență, letargie, convulsii, comă, deces;
- Formele cu deficit enzimatic parțial: debutează tardiv și se manifestă prin episoade intermitente de hiperamoniemie simptomatică și retard mental.

Diagnostic: dozarea amonemiei - valori > 150 µM în perioada neonatală și > 100 µM la copii, în absența unei găuri anionice crescute și în prezența unei glicemii normale. *Tratamentul* episoadelor acute constă în reechilibrare hidroelectrolitică, alimentație parenterală și administrare de substanțe care leagă amoniacul și îl elimină renal (benzoat de sodiu, fenilacetat de sodiu, arginină hidroclorid), dietă cu conținut redus de amoniac, reducerea florei intestinale amonio-formatoare, iar în cazurile cu evoluție nefavorabilă se poate apela la hemodializă. Tratamentul cronic presupune o dietă hipoproteică și aport crescut de aminoacizi.[18,19]

37.6.2. Erorile înnăscute ale metabolismului hidraților de carbon

Aceste erori cuprind: galactoza, fructoza, glicogenoze, anomalii ale gluconeogenezei asociate cu acidoza lactică, meliturii, deficite dizaharidazice și malabsorbţii specifice.

37.6.2.1. Erorile înnăscute ale metabolismului galactozei

Galactozemia tip 1*,* survine în urma unor anomalii genetice de la nivelul genei GALT localizată la nivelul cromozomul 9p13.3, cu transmitere autozomal recesivă, care cauzează deficit de galactozo-1-fosfat-uridil-transferază. *Tablou clinic:* apare încă din perioada neonatală și se manifestă prin: inapetență, vărsături, icter, hepatomegalie, aminoacidurie, convulsii, hipoglicemie, letargie, cataractă, retard mental și întârziere în dezvoltarea staturo-ponderală, iar uneori se asociază cu sepsis cu Escherichia coli în perioada neonatală. *Diagnosticul* se bazează pe evidențierea concentrațiilor crescute ale galactozemiei serice, ale galactozo-1-fosfat serice și ale galactozuriei. *Tratament:* simptomatic în asociere cu eliminarea lactozei din alimentație și suplimente de calciu.[20,21]

Galactozemia tip 2 sau ***deficitul de galactokinază*** apare ca urmare a unei mutații la nivelul genei GALK1 localizată la nivelul cromozomul 17q25.1, cu transmitere autozomal recesivă. *Tablou clinic:* cele mai frecvente manifestări includ cataractă bilaterală, pseudotumori cerebrale, insuficiență ovariană, hiperinsulinemie congenitală (aspect important în contextul în care, secundar acumulării de galactoză în organism, există riscul ca hiperglicemia severă să nu poată fi detectată de glucometru). De asemenea, pacienții prezintă risc crescut de a dezvolta dispraxie, retard mental, deficit motor, hipogonadism hipergonadotropic și crize epileptice. *Diagnosticul* este confirmat prin: concentrații crescute ale galactozemiei serice, galacticolului și acidului galactonic (serice și urinare), prezența galactozuriei, testare moleculară pentru identificarea mutațiilor patogene ale genei GALK1. *Tratament:* eliminarea lactozei din alimentație, cât mai precoce pe parcursul vieții în asociere cu suplimentarea calciului.[21,22]

37.6.2.2. Erorile înnăscute ale metabolismului fructozei

Intoleranța ereditară la fructoză este o boală cu transmitere autozomal recesivă, care apare ca o consecință a mutațiilor la nivelul genei aldolază B localizată la nivelul cromozomului 9q22.3 și care produce un deficit de fructozo-1-fosfat-aldolază. *Tablou clinic:* debutul bolii poate fi la vârste diferite, în funcție de introducerea fructozei în alimentație. Manifestările clinice secundare afectării hepatice, neurologice și renale sunt: vărsături, icter, hepatomegalie, convulsii, hipoglicemie, apnee, comă si aminoacidurie. *Diagnosticul* se confirmă prin prezența fructozuriei, hipoglicemiei și a hipofosfatemiei. De asemenea se poate efectua testarea genetică pentru identificarea genei mutante. *Tratament:* dietă cu conținut redus de fructoză.[23]

Deficitul de fructozo-1,6-difosfatază apare ca urmare a mutației genei FBP1 localizată la nivelul cromozomului 9q22.32, cu transmitere autozomal recesivă. *Tablou clinic:* episoade acute, mai frecvente în copilărie și în primele 4 zile ale perioadei neonatale și se manifestă prin acidoză lactică și hipoglicemie cetogenică (cetoză). Semnele și simptomele episoadelor acute sunt: vărsături, convulsii, hiperventilație și comă. Între episoadele acute, pacienții sunt asimptomatici, iar singurul semn prezent este hepatomegalia. De asemenea, acești pacienți pot asocia întârziere în dezvoltarea staturo-ponderală și neuropsihiatrică. Factorii declanșatori ai episoadelor acute sunt: infecțiile, febra, postul alimentar, ingestia de fructoză, alanină sau glicerol. *Diagnosticul*: testare genetică cu identificarea mutațiilor genei FBP1. *Tratament:* excluderea din alimentație a fructozei și a sorbitolului, în asociere cu administrare de acid folic care favorizează creșterea sintezei de fructoză 1,6-difosfatază. Tratamentul episoadelor acute este simptomatic și include reechilibrare hidroelectrolitică și acido-bazică, iar în ceea ce privește hipoglicemia se va administra glucoză parenteral.[24]

37.6.2.3. Glicogenozele

Glicogenul reprezintă principala formă de depozitare a hidraților de carbon. Sinteza glicogenului și degradarea acestuia prin glicogenoliză sunt procese complexe care implică multiple enzime și factori de reglare precum insulina, glucagonul și epinefrina. În absența aportului alimentar, homeostazia glicemiei este asigurată prin procesul de glicogenoliză. Principalele sedii de depozitare a glicogenului sunt ficatul și musculatura striată (scheletică și miocardică). Deficitul anumitor enzime implicate în metabolizarea glicogenului, determină acumularea acestuia în exces în țesuturi ducând la apariția bolilor de stocare și la hipoglicemie.[25,26]

Diagnosticul glicogenozelor se bazează pe: probe de încărcare cu hidrați de carbon, testul de toleranță la glucagon, determinarea (calitativă sau cantitativă) a glicogenului hepatic și/sau muscular; dozarea activității enzimelor deficitare și testarea genetică pentru identificarea mutațiilor genetice.[25, 26]

Tabelul 36.6.2.3.1. Clasificarea glicogenozelor[25,26]

Tipul glicogenozei		Denumire	Organ afectat	Gena mutantă
0	0a	Deficit de glicogen sintetază 2	Ficat	GYS2
	0b	Deficit de glicogen sintetază musculară	Musculatura scheletică și miocard	GYS2
I	Ia	Deficit de glucozo-6-fosfatază	Ficat	Mutații ale genei G6Pase sau activitatea catalitică a G6PC1
	Ib	Deficit al transportorului de glucozo-6-fosfat	Ficat	SLC37A4
II	Deficit de maltază acidă lizozomală	Musculatura scheletică și miocard	Activitatea enzimei GAA (α-glucozidază acidă) sau mutația genei GAA	Deficit de maltază acidă lizozomală

	Deficit de proteină 2 asociată membranei lizozomale	Musculatura scheletică și miocard	LAMP2	Deficit de proteină 2 asociată membranei lizozomale
III		Deficitul de amilo-1,6-glucozidază	Ficat	AGL
IV		Deficitul de amilo-1,4 → 1,6-transglucozidază, amilopectinoza	Ficat	GBE1
V		Deficit de fosforilază musculară	Musculatura scheletică	PYGM
VI		Deficit de fosforilază hepatică	Ficat	PYGL
VII		Deficitul de fosfofructokinază musculară	Musculatura scheletică	PFKM
IX		Deficit de fosforilază kinază	Ficat	PHKA2
X		Deficit de fosfoglicerat mutază	Musculatura scheletică	PGAM
XI		Deficit de lactat dehidrogenază A	Musculatura scheletică	LDHA
XII		Deficit de aldolază A	Musculatura scheletică	ALDOA
XIII		Deficit de β-enolază	Musculatura scheletică	ENO3
XIV		Deficit de fosfoglucomutază-1	Musculatura scheletică	PGM1
XV		Deficit de glicogenină-1	Musculatura scheletică și miocard	GYG1
		Deficit de GLUT2	Ficat	SLC2A2

37.6.2.3.1. Glicogenozele cu afectare predominant hepatică

Glicogenoza tip I cuprinde 2 subtipuri: glicogeneza tip Ia (deficit de glucozo-6-fosfatază - gena mutantă localizată pe cromozomul 17q.21) și glicogeneza tip Ib (deficit al transportorului de glucozo-6-fosfat - gena mutantă localizată cromozomul 11q.23). *Tabloul clinic:* debutul bolii are loc în primul trimestru de viață prin hipoglicemie, abdomen mărit în volum, hepatomegalie, nefromegalie, retard mental și întârziere în dezvoltarea staturo-ponderală. *Diagnostic.* Explorările paraclinice evidențiază hipoglicemie, valori crescute ale acidului lactic, hiperlipoproteinemie, hiperuricemie, steatoză hepatică, fibroză periportală, activitate foarte redusă sau absentă a glucozo-6-fosfatazei, în țesut hepatic biopsiat. Se mai pot efectua testul cu glucagon i.v., cu epinefrină s.c. sau testul de încărcare i.v. sau p.o. cu galactoză sau cu fructoză, care în acest context nu sunt urmate de hiperglicemie, ci de creșterea marcată a acidului lactic. Se poate efectua și testare genetică pentru evidențierea mutațiilor genetice. *Tratamentul* constă în menținerea euglicemiei și a unei diete hipolipidice și bogate în hidrați de carbon cu limitarea aportului de fructoză și galactoză și suplimentarea acesteia cu amidon nepreparat termic și ulei de pește. Prognosticul este rezervat.[27]

Glicogenoza tip III sau ***boala Cori*** se caracterizează prin deficit de amilo-1,6-glucozidază - gena fiind localizată pe cromozomul 1p21, cu transmitere autozomal recesivă.

Tabloul clinic debutează din perioada de sugar prin distensie abdominală, hepatomegalie, splenomegalie, hipotonie, întârziere în dezvoltarea staturo-ponderală. Episoadele de hipoglicemie sunt rare și moderate. *Diagnostic:* Explorările paraclinice evidențiază creșterea transaminazelor, a activităţii fosfocreatin-kinazei, a acidului uric seric după efort și absența hiperglicemiei la testul cu glucagon efectuat à jeun, absența acidului lactic, a conținutului hepatocitar de glicogen și lipide, a activității amilo-1,6-glucozidazei, în ficat și/sau în mușchi, ori în fibroblaștii din cultură. Diagnosticul de

certitudine se stabilește în urma testării genetice. *Tratamentul* este asemănător cu cel al glicogenozei tip 1. Prognosticul este favorabil.[28]

37.6.2.3.2. Glicogenozele cu afectare predominant musculară

***Glicogenoza tip II**,* a cărui mutație se află pe cromozomul 17q25.2-q25.3, cuprinde 2 subtipuri: glicogenoza tip IIa (deficit de maltază acidă lizozomală, boala Pompe) și glicogenoza tip IIb (deficit de proteină 2 asociată membranei lizozomale), cu afectarea musculaturii scheletice și a miocardului. Glicogenoza tip IIa debutează în primele luni de viață, iar tabloul clinic dominat de cardiomiopatie, cuprinde cardiomegalie, insuficiență cardiacă ireversibilă, hepato-splenomegalie, hipotonie musculară și retard în dezvoltarea psihomotorie. Prognosticul este rezervat, decesul survenind în jurul vârstei de 2 ani. Glicogenoza tip IIb debutează în copilărie sau la vârsta adultă și se manifestă prin slăbiciune și hipotonie musculară, oboseală la eforturi mici, rareori se poate asocia hepatomegalie discretă. Explorările paraclinice evidențiază creșterea enzimelor musculare, cardiace și absența sau reducerea activității α-glucozidazei acide musculare (GAA) în asociere cu lizozomi anormali la biopsia cutanată. *Tratament:* simptomatic, dietă cu conținut crescut de proteine și substituție enzimatică (preparatul comercial Myozyme).[25,29]

37.6.2.4. Anomalii ale gluconeogenezei asociate cu acidoza lactică

Menținerea glicemiei în parametrii fiziologici în lipsa aportului alimentar este asigurată prin 2 procese esențiale, glicogenoliza și gluconeogeneza, care utilizează precursori precum acidul lactic și aminoacizi gluconeogenetici (alanină, acid aspartic și acid glutamic). Gluconeogeneza implică acțiunea mai multor enzime esențiale, precum: glucozo-6-fosfataza, fructozo-1,6 difosfataza, piruvat-kinaza, complexul piruvat-dehidrogenază, piruvat-carboxilază, fosfoenol-piruvat-carboxikinaza și aminotransferaza. Deficitul acestor enzime determină un tablou clinic dominat de hipoglicemie și acidoză lactică, în asociere cu anorexie, hipotonie musculară, hiporeflexie și retard psiho-motor. Explorările paraclinice evidențiază hipoglicemie, acidoză lactică severă și concentrații crescute ale acidului piruvic (aspect important în diagnosticul diferențial al cauzelor acidozei lactice - în alte etiologii, acidul piruvic este în limite normale). Tratamentul episoadelor acute este simptomatic și constă în reechilibrare hidroelectrolitică și acido-bazică, respectiv corectarea hipoglicemiei. Tratamentul cronic este specific fiecărui deficit în parte și constă în substituție enzimatică, vitaminică și dietă corespunzătoare.[30]

37.6.3. Erorile înnăscute ale metabolismului acizilor organici

Acidemiile organice reprezintă un grup de boli genetice, cu transmitere autozomal recesivă, caracterizate prin acumularea acizilor organici în organism în urma degradării aminoacizilor sau a acizilor grași. Acidemiile organice trebuie suspectate în următoarele situații: hipoglicemie cetogenă sau non-cetogenă, acidoză metabolică acută/cronică cu sau fără gaură anionică, hiperamoniemie, miros particular ar transpirației și urinii, sindrom Reye, boală extrapiramidală progresivă la copil, alopecie, rash, encefalopatie fără o cauză evidentă. Debutul bolii este în general în perioada de sugar, uneori în perioada neonatală. *Diagnosticul* se bazează pe dozarea nivelului acizilor organici urinari sau serici și demonstrarea activității reduse a enzimei implicate. *Tratamentul* episoadelor acute cuprinde reechilibrare hidroelectrolitică și acido-bazică, corectarea hipoglicemiei prin administrarea de glucoză parenteral, vitaminoterapie (vitaminele B2, B12 și B7) și dializă peritoneală. Tratamentul cronic cuprinde: restricție alimentară de proteine, vitaminoterapie, alcalinizare cronică cu bicarbonat de sodiu și administrare de cofactori ai enzimelor deficitare. Prognosticul este rezervat.[31]

Acidemia izovalerică apare ca urmare a mutației A 282V de la nivelul cromozomului 15q care determină deficitul de izovaleril-CoA-dehidrogenază necesară în metabolismul L-leucinei, iar ca și consecință apare acumularea de acizi organici, în principal de acid izovaleric în organism. *Tablou clinic:*

urina prezintă un miros specific de „picior transpirat”. Paraclinic, se decelează valori constant crescute ale izovaleril-glicină plasmatice și urinare, valori crescute ale acidului 3-hidroxi-izovaleric și ale acidului izovaleric atât plasmatice, cât și urinare după ingestia de proteine sau în cursul unor boli infecțioase. De asemenea, se mai poate decela deficit de izovaleril-CoA-dehidrogenază în țesuturi și neutropenie, trombocitopenie și chiar și pancitopenie. *Tratamentul* constă în dieta cu restricție proteică restrictivă în leucină, cu suplimentarea glicinei și carnitinei.[32]

Acidemia propionică este consecința deficitului de propionil-CoA-carboxilază, o enzimă formată din 2 subtipuri, α și β, care utilizează biotina ca și cofactor și care este esențială în metabolizarea acidului propionic în acid malonic. Investigațiile paraclinice relevă: neutropenie, trombocitopenie, valori crescute ale acidului propionic, 3-hidroxipropionic și metilcitric urinare și plasmatice și activitatea redusă a propionil-CoA-carboxilazei, iar histopatologic se constată infiltrarea grăsoasă a ficatului. Tratamentul constă în suplimentarea biotinei și a L-carnitinei.[33]

Acidemia metilmalonică apare secundar deficitului de metilmalonil-CoA mutază, enzimă implicată în transformarea acidului malonic în acid succinic alături de coenzima adenozilcobalamina, un metabolit al vitaminei B12. În 50% din cazuri, boala este cauzată de deficitul mutazei specifice, iar în celelalte 50% din cazuri este cauzată de deficitul coenzimei. Clinic, se decelează dismorfism facial - frunte înaltă, orificiu bucal triunghiular. Paraclinic se pot observa valori crescute ale acizilor malonic, acidului propionic, 3-hidroxi-propionic, metil-citric atât urinare, cât și plasmatice, anemie, leucopenie, trombocitopenie, iar histopatologic se poate observa infiltrația grăsoasă a ficatului. Tratamentul episoadelor acute constă în administrarea de vitamina B12 1-2 mg/kgc/zi. Terapia cronică implică administrarea de vitamină B12 1 mg/zi.[34]

37.6.4. Bolile lizozomale

Bolile genetice metabolice de tip lizozomal, cu transmitere autozomal recesivă sau X-linkată, apar ca urmare a deficitului unor enzime specifice lizozomilor - hidrolaze acide care funcționează optim la un pH de 4,5–5,5. Până la activarea lor în lizozomi, enzimele trec prin următoarele etape: sinteză (în reticulul endoplasmatic rugos), fosforilare (enzimele dobândesc resturi fosfo-manozice cu ajutorul enzimelor fosfotransferază și fosfodiester-glicozidază), sortarea în aparatul Golgi (enzimele se leagă de receptorii specifici pentru manozo-6-fosfat, ceea ce le direcționează spre lizozomi), eliberarea enzimelor din complexul cu receptori, sub influența mediului acid, într-o zonă prelizozomală și transportul și acumularea în lizozomi, unde enzimele își îndeplinesc rolul de hidrolaze implicate în digestia intracelulară.[35,36]

Deficitul unei enzime lizozomale poate fi cauzat de: absența sau reducerea sintezei enzimatice (deficit cantitativ), structura anormală a enzimei (deficit calitativ), imposibilitatea legării de manozo-6-fosfat, lipsa unui cofactor sau a unei proteine stabilizatoare, degradarea enzimatică accelerată și inhibiția enzimatică secundară altui deficit.[35,36]

Deficitul unei enzime lizozomale determină acumularea substratului nedegradat în lizozomi, provocând astfel vacuolizare celulară, disfuncții metabolice și moarte celulară, ceea ce duce la apariția simptomelor caracteristice bolii. Acumularea substratului nemetabolizat apare predominat în sistemul nervos central și în organe precum ficatul, splina sau miocardul.[35,36]

Boala Gaucher cea mai frecventă boală lizozomală, face parte din grupul sfingolipidozelor și apare secundar mutației GBA1, cu transmitere autozomal recesivă și care determină deficit de glucocerebrozidază, cu acumulare de glucocerebrozide în diferite organe. Prezintă prevalență crescută în rândul evreilor Ashkenazi. Din punct de vedere genetic, până în prezent, s-au descris peste 300 de mutații ale genei GBA1 localizată pe cromozomul 1q21, iar cele mai frecvente sunt c.1226A>G cu modificarea enzimei N370S și c.1448T>C cu modificarea enzimei L444P.[37,38]

Tabelul 37.6.4.1. Clasificarea bolilor lizozomale.[36]

Grupa	Substanța acumulată	Boli
Sfingolipidoze	Fosfolipide complexe cu sfingozină (sfingolipide)	Boala Tay-Sachs, Boala Fabry, Boala Faber, Boala Niemann-Pick, Boala Gaucher, Boala Sandhoff, GM1-gangliozidoza
Oligozaharidoze	Glicoproteine	Alfa-manozidoză, Boala Schindler, Fucidoză, Aspartilglucozaminurie
Mucopolizaharidoze	Glicozaminoglicani	Sindromul Hurler, Sindromul Scheie, Sindromul Hurler-Scheie, Sindromul Hunter, Sindromul Sanfilippo, Sindromul Morquio, Sindromul Maroteaux-Lamy, Sindromul Sly
Ceroidolipofuscinoze neuronale	Lipofuscin	Ceroidolipofuscinoză neuronală
Tulburări ale acidului sialic	Acid sialic	Galactozialidoză, Boala de stocare a acidului sialic infantil, Boala Salla, Sialuria
Mucolipidoze	Erori de transport lizozomal	Sialidoză, Boala celulelor I, Boala Pseudo-Hurler, Mucolipidoza IV
Altele	Colesterol, glicogen, cistină	Deficit de lipază acidă lizozomală, Boala Pompe, Boala Danon, Cistinoză

Tabloul clinic cuprinde:

- Tipul 1 (non-neuropatic): cea mai frecventă formă întâlnită la evrei Ashkenazi, poate debuta atât la vârsta adultă cât și în copilărie. Nu prezintă manifestări neurologice, dar tabloul clinic cuprinde: hepatosplenomegalie marcată și osteopatie (dureri osteoarticulare și fracturi), tulburări ale mirosului și ale funcției cognitive;
- Tipul 2 (neuropatic acut): debutează la vârsta de sugar, iar speranța de viață este de aproximativ 2 ani. Tabloul clinic cuprinde manifestări neurologice (convulsii, opistotonus, strabism, stridor laringian, tulburări de deglutiție), hepatosplenomegalie, retard staturo-ponderal. Nu prezintă osteopenie;
- Tipul 3 (neuropatic cronic): cu cea mai mare prevalență în populația generală dintre cele 3 subtipuri, prezintă debutul în copilărie, iar speranța de viață este cuprinsă între 2 și 60 ani. Manifestările clinice cuprind suferință neurologică, hepatosplenomegalie marcată, osteopatie și retard staturo-ponderal.

Alte manifestări care pot fi întâlnite în boala Gaucher sunt: tuse, dispnee, oboseală la efort, sindrom anemic și sindrom hemoragipar. Explorările paraclinice pot decela: leucopenie, anemie, trombocitopenie. Din punct de vedere histopatologic, semnul patognomonic al bolii Gaucher constă în celulele Gaucher (celule mari, cu citoplasma abundentă și aspect de "hârtie mototolită") care se regăsesc în sistemul monocito-macrofagic din măduva osoasă și din sinusoidele hepatice. Modificările radiologice includ osteoporoză, deformarea oaselor lungi, fracturi, iar ecografic se poate observa organomegalia. Diagnosticul se bazează pe modificările clinico-biologice și radiologice, corelate cu testarea genetică care implică identificarea mutațiilor genei GBA1. Tratamentul se bazează pe terapia de substituție enzimatică și terapia de reducere a substratului. Substituția enzimatică se pretează preponderent tipurilor 1 și 3 și constă în administrarea intravenoasă de imiglucerază și de velaglucerază alfa, dar nu depășesc bariera hematoencefalică, deci nu este eficientă în tratarea simptomelor sistemului nervos central. Terapia de reducere a substratului constă în eliglustat și miglustat care au ca scop diminuarea acumulării toxice până la un nivel mai puțin dăunător. Eliglustatul, este un inhibitor al glucosilceramid sintetazei și este indicat doar pentru boala Gaucher tip 1 întrucât nu traversează bariera hematoencefalică. Miglustatul este indicat doar în formele ușoare și moderate ale tipului 1, dar, deși depășește bariera hematoencefalică, încă nu este aprobat pentru tipurile 2 și 3.[37,39]

Boala Fabry, din grupul sfingolipidozelor, este o boală lizozomală multisistemică care apare în urma deficitului de alfa-galactozidază A care determină acumularea de glicospingolipide neutre și

globotriaozilceramidă (GL-3) în diferite organe. Prevalența bolii este de aproximativ 1:17000-1:117000, cu o predispoziție mai mare în rândul bărbaților. Din punct de vedere genetic, boala poate să apară secundar a sute de mutații la nivelul genei alfa-galactozidazei A localizată la nivelul cromozomului X, prezentând transmitere X-linkată, astfel în general femeile sunt purtătoare, iar la bărbați se manifestă boala, dar în literatură sunt descrise cazuri în care boala se manifestă și la femei cu prevalență mai scăzută. Tabloul clinic este diferit în funcție de vârstă și prezintă manifestări cardio-renale, neurologice, digestive, dermatologice și oculare, după cum urmează:

- La copil: întârziere în dezvoltarea staturo-ponderală, episoade dureroase la nivelul membrelor, acroparestezii, intoleranță la frig/căldură, febră recurentă, hipohidrosis, opacităţi corneene/lenticulare;
- La adolescenți: angiokeratoame și o senzație persistentă de oboseală cronică;
- La adulți: oboseală cronică, bronșită cronică, artralgii, depresie, infertilitate, accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă, surditate, glomerulopatie cronică manifestată prin hipertensiune arterială, uremie și proteinurie care în timp determină apariția insuficienței renale.

Diagnostic: determinarea globotriaosylceramidei (plasmatice și urinare), a α-galactozidazei și testarea genetică pentru identificarea mutației genei alfa-galactozidazei A. Tratamentul pe lângă cel simptomatic include substituție enzimatică cu α-galactozidază A i.v. la 2 săptămâni.[40,41]

Sindromul Hurler sau **Mucopolizaharizoza tip 1** apare ca urmare a mutației genei care codifică sinteza α-L-iduronidazei și este localizată pe cromozomul 4p16.3, cu transmitere autozomal recesivă.[42]

Tabloul clinic cuprinde afectare multisistemică și se instalează progresiv, după cum urmează:

- În primul semestru de viață apar: rinite și otite cu caracter recurent sau evoluție cronică și hernii (ombilicală, inghinală etc.);
- Între 6 luni și 12 ani se remarcă: dismorfism facial (facies "grosier", cu trăsături grosiere, cap mare, frunte proeminentă, hipertelorism ocular, rădăcină nazală aplatizată, macroglosie), retard marcat în dezvoltarea psiho-motorie, deformări osoase multiple, cardiomiopatie, hepatosplenomegalie, infecții respiratorii frecvente, opacități corneene, degenerescență retiniană și hipoacuzie;
- După vârsta de 12 ani, boala progresează, iar din punct de vedere cardiologic apar valvulopatii, boala coronariană și hipertensiunea arterială/pulmonară.[42]

În funcție de severitatea tabloului clinic, sindromul Hurler se clasifică în:

1. Sindromul Hurler (MPZ I H) - cu debut precoce, la scurt timp după naștere, iar evoluția este foarte rapidă, decesul survenind de cele mai multe ori în primul an de viață.
2. Sindromul Hurler-Scheie (MPZ I HS) - forma intermediară, debutează în copilărie, în general între 2-6 ani, evoluția este ușor mai lentă, iar decesul survine în jurul vârstei de 20 de ani, în general prin insuficiență respiratorie.
3. Sindromul Scheie (MPZ I S) - este o formă mai rară comparativ cu celelalte, iar tabloul clinic este mai puțin sever, dezvoltarea cognitivă fiind normală. Speranța de viață este până la vârsta de 30 ani.[42]

Diagnosticul se pune pe baza tabloului clinic coroborat cu determinarea activității α-L-iduronidazei din leucocite sau fibroblaști și identificarea mutației genei GAG. Tratament: simptomatic și substituție enzimatică cu α-L-iduronidază intravenos, săptămânal.[42]

Sindromul Sanfillipo sau **Mucopolizahridoza tip III** apare secundar acumulării de heparan-sulfat în diferite țesuturi, determinată de deficitul enzimelor: sulfamidază, α-N-acetilglucozaminidază, heparan acetil-CoA: α-glucozaminidă N-acetiltransferază, N-acetilglucozamină 6-sulfatază, N-glucozamină 3-O-sulfatază. Defectele genetice care cauzează aceste deficite se află la nivelul cromozomilor 8, 12, 17 și prezintă transmitere autozomal recesivă. Fiecare deficit enzimatic determină

un subtip al acestui sindrom, descriindu-se astfel 5 subtipuri (A-E), dar având în vedere faptul că tabloul clinic este identic, nu se poate efectua diferențierea între ele. Tabloul clinic este dominat de degenerarea neurologică progresivă. Debutul bolii este între 2-6 ani prin agresivitate, hiperreactivitate, tulburări de somn, întârziere în dezvoltarea psiho-motorie, convulsii și surditate. Între 6-10 ani se instalează demența progresivă. La examenul obiectiv: facies cu trăsături ușor grosiere, hirsutism, tulburări dentare, hepatosplenomegalie moderată. Diagnosticul se stabilește pe baza tabloului clinic coroborat cu testarea genetică pentru identificarea genei mutante. Tratamentul este în principiu suportiv și simptomatic. Nu există un tratament specific, dar există studii în derulare orientate pe terapia genică.[43,44]

37.6.5. Bolile peroxizomale

Bolile peroxizomale sunt un grup de afecțiuni genetice rare, majoritatea cu transmitere autozomal recesivă, care apar secundar unor defecte în formarea peroxizomilor sau deficite ale enzimelor specifice din peroxizomi. Peroxizomii sunt organite celulare cu rol în metabolismul aminoacizilor și al acizilor biliari, degradarea acizilor grași cu lanț lung, sinteza fosfolipidelor din mielină și detoxifierea peroxidului de hidrogen.[45]

Tabelul 36.6.5.1. Clasificarea bolilor peroxizomale

Grup	Mecanism de apariție	Boli
I	Deficit peroxizomal cu reducerea semnificativă a numărului de peroxizomi funcționali în toate tipurile de celule	Sindromul Zellweger Boala Refsum de tip infantil Adreno-leucodistrofia neonatală Acidemia hiperpipecolică
II	Deficiențe multiple ale enzimelor peroxizomale cu variații în număr și dimensiune ale peroxizomilor la nivel hepatic	Condrodisplazia rizomelică Sindromul Zellweger-like
III	Deficitul unei singure enzime peroxizomale, în contextul unei structuri peroxizomale normale	Adreno-leucodistrofia X-lincată Deficitul de acil-CoA-oxidază Deficitul de proteină bi (multi) funcțională Deficitul de tiolază peroxizomală (sindrom pseudo-Zellweger) Deficitul de dihidroxiaceton- fosfat-acil- transferază (pseudo-condrodisplazia izomelică) Deficitul de alkil-dihidroxiaceton-fosfat-sintetază Deficitul de glutaril-CoA-oxidază Boala Refsum de tip adult Hiperoxaluria tip I Acatalasemia

Sindromul Zellweger sau ***sindromul cerebrohepatorenal*** se caracterizează prin absența sau reducerea peroxizomilor funcționali din celule, esențiali pentru beta-oxidarea acizilor grași cu lanț foarte lung. Apare secundar mutațiilor genei PEX și prezintă transmitere autozomal recesivă.

Tabloul clinic cuprinde 3 prezentări:

- Neonatală-infantilă, cu evoluție severă, cu prognostic rezervat, decesul survenind în primul an de viață. Clinic se decelează dismorfism facial (frunte proeminentă, fontanele larg deschise, occiput larg, hipertelorism, epicantus, anomalii ale pavilioanelor auriculare), tulburări neurologice severe (hipotonie, convulsii, retard psiho-motor, deficite senzoriale), hepatosplenomegalie, chiste renale;
- În copilărie: se manifestă prin retard psiho-motor, anomalii oculare și auditive, insuficiență suprarenaliană, litiază renală, disfuncție hepatică, leucodistrofie care va determina regresia achizițiilor neurologice anterioare;

- La adolescenți și adulți se manifestă prin întârziere în dezvoltare, neuroregresie, ataxie cerebrală și leucodistrofie, polineuropatie periferică, insuficiență suprarenaliană.

Tratamentul este simptomatic și suportiv pentru îmbunătățirea calității vieții, dar nu există un tratament curativ.[46]

Adreno-leucodistrofia X-linkată este cea mai frecventă boală peroxizomală având o prevalență cuprinsă între 1:10000 și 1:21000. Boala este cauzată de mutația genei ABCD1 localizată pe cromozomul X (Xq28), cu transmitere X-linkată, responsabilă de sinteza proteinei adreno-leucodistrofiei (ALDP). ALDP aparține superfamiliei proteinelor ABC implicate în transportul transmembranar la nivelul peroxizomilor. Astfel, mutația genică afectează transportul acizilor grași saturați cu lanț foarte lung prin membrana peroxizomală. *Tabloul clinic* este dominat de suferința neurologică în asociere sau nu cu insuficienţă cortico-suprarenală. [47,48,49,50]

Forme clinice:

- Adreno-leucodistrofia neonatală prezintă transmitere autozomal recesivă și este caracterizată de absența peroxizomilor. Manifestări: retard psiho-motor sever, hipotonie severă și crize convulsive;
- Adreno-leucodistrofia copilului debutează în primii 10 ani de viață și se manifestă prin tulburări de comportament, pierderea treptată a vederii și vorbirii, demență progresivă, convulsii și insuficiență corticosuprarenală. Evoluția acestei forme este rapidă și, în aproximativ 3 ani de la debut, apare decesul sau starea vegetativă;
- Adreno-leucodistrofia adolescentului prezintă un debut tardiv, între 10 și 21 de ani, iar tabloul clinic este asemănător cu cel prezentat anterior;
- Adreno-mieloneuropatia debutează între 20 și 30 ani și se manifestă prin tulburări senzitive, probleme de control sfincterian, impotență sau infertilitate, asociate cu insuficiență corticosuprarenală. Evoluția bolii este lent progresivă;
- Insuficienţa cortico-suprarenală izolată sau boala Addison pură debutează în copilărie sau adolescență și prezintă doar insuficiență adrenală;
- Adreno-leucodistrofia cerebrală de tip adult, apare între 20 și 30 ani și se manifestă prin tulburări psihiatrice - tulburări de comportament, schizofrenie, demență;
- Adreno-leucodistrofia presimptomatică se caracterizează exclusiv prin prezența anomaliilor biochimice, fără manifestări clinice;
- Adreno-leucodistrofia atipică se manifestă prin hemipareză cu evoluție lent progresivă, însoțită de tulburări senzoriale și alte simptome neurologice variabile;
- Forma heterozigotă la femei poate debuta după vârsta de 40 ani și se manifestă prin slăbiciune și dureri musculare, tulburări de mers, incontinență urinară. Evoluția este în general mai blândă decât la bărbați. [47,48,49,50]

Diagnosticul este susținut prin valori crescute la determinarea acizilor grași cu lanț foarte lung din plasmă sau fibroblași.

Tratament:

- Dieta cu conținut redus de acizi grași cu lanț foarte lung și suplimentarea acestea cu acid oleic și acid erucic (Lorenzo's Oil);
- Pentru tratamentul insuficienței corticosuprarenale, se recomandă substituție glucocorticosteroidă și mineralocorticoidă;
- Transplantul de celule stem este recomandat în stadiile incipiente ale bolii, înainte de apariția semnelor neurologice majore;
- Terapia genică implică utilizarea unui vector viral - lentivirus, pentru a introduce o copie normală a genei ABCD1 în celulele pacientului. Se adresează pacienților în stadii incipiente ale bolii. [47, 48, 49, 50]

37.6.6. Erorile înnăscute ale metabolismului fierului

Atransferinemia este caracterizată prin deficitul sever sau absența transferinei, secundar mutației genei TF localizată pe cromozomul 3q22.1, cu transmitere autozomal recesivă. Clinic se manifestă prin anemie hipocromă severă, hemocromatoză și întârziere în dezvoltarea staturo-ponderală.

Diagnosticul se stabilește prin determinarea transferinei care va evidenția valori mult reduse.

Tratament: substituție cu transferină pură fără fier, plasmă proaspăt congelată în asociere cu chelatori de fier.[51]

37.6.7. Erorile înnăscute ale metabolismului cuprului

Boala Menkes apare ca o consecință a mutației genei ATP7A, localizată pe cromozomul X, care determină un deficit în absorbția și transportul intestinal al cuprului. Transmiterea bolii este X-linkată. *Tabloul clinic* debutează în primele 2 luni de viață și include: facies dismorfic (frunte proeminentă, obraji plini), păr rar, subțire, decolorat, creț și sârmos, hipotermie frecventă, hepatomegalie, convulsii, opistotonus, paraparezăspastică, decerebrare și retard psihomotor. Evoluția bolii este severă, decesul survenind la vârsta de 2-3 ani. *Diagnosticul* se bazează pe dozarea cupremiei și ceruloplasminei plasmatice care va releva valori crescute ale acestora, testarea genetică a mutațiilor genei ATP7A și biopsie de păr. Histopatologic, se poate decela o cantitate crescută de cupru în mucoasa intestinală și scăzută în țesutul hepatic și în creier. *Tratament:* terapie substitutivă cu cupru histidinat, cu administrare intramusculară, cu inițiere înainte de apariția manifestărilor neurologice.[52,53]

Bibliografie:

1. Jeanmonod R, Asuka E, Jeanmonod D. Inborn Errors of Metabolism. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459183/
2. Ziegler SG, Kim J, Ehmsen JT. Inborn errors of amino acid metabolism – from underlying pathophysiology to therapeutic advances. Disease Models & Mechanisms. 2023; 16(11):dmm050233. doi.org/10.1242/dmm.050233
3. Elhawary NA, AlJahdali IA, Abumansour IS. Genetic etiology and clinical challenges of phenylketonuria. Hum Genomics. 2022; 16: 22 doi.org/10.1186/s40246-022-00398-9
4. Chen A, Pan Y, Chen J. Clinical, genetic, and experimental research of hyperphenylalaninemia. Frontiers in Genetics. 2023; 13:1051153. doi.org/10.3389/fgene.2022.1051153
5. Van Wegberg A, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A. European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: First revision. Molecular Genetics and Metabolism. 2025; 145(2):109125. doi.org/10.1016/j.ymgme.2025.109125
6. Opladen T, Lopez-Laso E, Cortes-Saladelafont E. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. Orphanet J Rare Dis. 2020; 15:126 doi.org/10.1186/s13023-020-01379-8
7. Moon J, Thapliyal N, Hussain KK. Conducting polymer-based electrochemical biosensors for neurotransmitters: A review. Biosensors and Bioelectronics. 2018; 102:540-552. doi.org/10.1016/j.bios.2017.11.069
8. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: A US and Canadian consensus group review and recommendations. Genetics in Medicine. 2017; 19(12):1380-1395. doi.org/10.1038/gim.2017.101
9. Bayzaei Z, Dehghani SM, Geramizadeh B. Tyrosinemia Type II. 2024 Oct 24. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK608431/

10. Cruz-Camino H, Vazquez-Cantu DL, Zea-Rey AV. Hawkinsinuria clinical practice guidelines: A Mexican case report and literature review. The Journal of International Medical Research. 2019; 48(2): 0300060519863543. doi.org/10.1177/0300060519863543
11. Zea-Rey AV, Cruz-Camino H, Vazquez-Cantu DL. The Incidence of Transient Neonatal Tyrosinemia Within a Mexican Population. Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening. 2017; 5. doi.org/10.1177/2326409817744230
12. Shah M, Patton E, Zedek D. Piebaldism. [Updated 2023 Apr 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544238/
13. Neveu MM, Padhy SK, Ramamurthy S, Takkar B, Jalali S, CP D, Padhi TR, Robson AG. Ophthalmological Manifestations of Oculocutaneous and Ocular Albinism: Current Perspectives. Clin Ophthalmol. 2022; 16:1569-1587. doi.org/10.2147/OPTH.S329282
14. Sharabi AF, Goudar RB. Alkaptonuria. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560571/
15. Manoli I, Venditti CP. Disorders of branched chain amino acid metabolism. Translational Science of Rare Diseases. 2016; 1(2):91-110. doi:10.3233/TRD-160009
16. Xu J, Jakher Y. Brain Branched-Chain Amino Acids in Maple Syrup Urine Disease: Implications for Neurological Disorders. International Journal of Molecular Sciences, 2020; 21(20):7490. doi.org/10.3390/ijms21207490
17. Blackburn PR, Gass JM, Farnham KM. Maple syrup urine disease: Mechanisms and management. The Application of Clinical Genetics; 2017; 10:57. doi.org/10.2147/TACG.S125962
18. Stone WL, Basit H, Jaishankar GB. Urea Cycle Disorders. [Updated 2023 Aug 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482363/
19. Matsumoto S, Häberle J, Kido J. Urea cycle disorders—update. J Hum Genet. 2019; 64, 833–847. doi.org/10.1038/s10038-019-0614-4
20. Succoio M, Sacchettini R, Rossi A, Parenti G. Galactosemia: Biochemistry, Molecular Genetics, Newborn Screening, and Treatment. Biomolecules. 2022; 12(7):968. doi.org/10.3390/biom12070968
21. Pasquali M, Yu C, Coffee B. Laboratory diagnosis of galactosemia: a technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2018; 20(1):3-11. doi: 10.1038/gim.2017.172.
22. Ramani PK, Arya K. Galactokinase Deficiency. [Updated 2023 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560683/
23. Singh SK, Sarma MS. Hereditary fructose intolerance: A comprehensive review. World Journal of Clinical Pediatrics. 2022; 11(4):321. doi.org/10.5409/wjcp.v11.i4.321
24. Bijarnia-Mahay S, Bhatia S, Arora V. Fructose-1,6-Bisphosphatase Deficiency. 2019 Dec 5. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK550349/
25. Stone WL, John TA, Anastasopoulou C, et al. Glycogen Storage Disease. [Updated 2025 Jan 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459277/
26. Kanungo S, Wells K, Tribett T, El-Gharbawy A. Glycogen metabolism and glycogen storage disorders. Ann Transl Med. 2018; 6(24):474. doi: 10.21037/atm.2018.10.59.

27. Nana M, Anastasopoulou C, Parikh NS. Glycogen Storage Disease Type I. [Updated 2025 Apr 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534196/
28. Schreuder AB, Rossi A, Grünert SC. Glycogen Storage Disease Type III. 2010 Mar 9 [Updated 2022 Jan 6]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26372/
29. Morales A, Siqueira Tavares De Melo MH, Anastasopoulou C. Glycogen Storage Disease Type II. [Updated 2025 Jan 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470558/
30. Melkonian EA, Asuka E, Schury MP. Physiology, Gluconeogenesis. [Updated 2023 Nov 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541119/
31. Shennar HK, Al-Asmar D, Kaddoura A. Diagnosis and clinical features of organic acidemias: A hospital-based study in a single center in Damascus, Syria. Qatar Medical Journal. 2015; 2015(1): 9. doi.org/10.5339/qmj.2015.9
32. Mütze U, Reischl-Hajiabadi A, Kölker S. Classic Isovaleric Acidemia. 2024 Mar 14. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK601614/
33. Galarreta Aima CI, Shchelochkov OA, Jerves Serrano T. Propionic Acidemia. 2012 May 17 [Updated 2024 Sep 26]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92946/
34. Zhou X, Cui Y, Han J. Methylmalonic acidemia: Current status and research priorities. Intractable Rare Dis Res. 2018; 7(2):73-78. doi: 10.5582/irdr.2018.01026.
35. Rajkumar V, Dumpa V. Lysosomal Storage Disease. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563270/
36. Leal AF, Nieto WG, Candelo E. Hematological Findings in Lysosomal Storage Disorders: A Perspective from the Medical Laboratory. 2022; 33(1):28. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9092717/
37. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. International Journal of Molecular Sciences. 2017; 18(2): 441. doi.org/10.3390/ijms18020441
38. Yu Z, Wang T, Xu J. Mutations in the glucocerebrosidase gene are responsible for Chinese patients with Parkinson's disease. J Hum Genet. 2015; 60:85–90. doi.org/10.1038/jhg.2014.110
39. Stone WL, Basit H, Mukkamalla SKR, et al. Gaucher Disease. [Updated 2023 Nov 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448080/
40. Kok K, Zwiers KC, Boot RG. Fabry Disease: Molecular Basis, Pathophysiology, Diagnostics and Potential Therapeutic Directions. Biomolecules. 2021; 11(2): 271. doi.org/10.3390/biom11020271
41. Bokhari SRA, Zulfiqar H, Hariz A. Fabry Disease. [Updated 2023 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK435996/
42. Sakuru R, Bollu PC. Hurler Syndrome. [Updated 2023 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532261/

43. Fedele AO. Sanfilippo syndrome: Causes, consequences, and treatments. The Application of Clinical Genetics. 2015; 8: 269. doi.org/10.2147/TACG.S57672
44. Muschol N, Giugliani R, Jones SA. Sanfilippo syndrome: consensus guidelines for clinical care. Orphanet J Rare Dis. 2022; 17;391. https://doi.org/10.1186/s13023-022-02484-6
45. Munter SD, Verheijden S, Regal L. Peroxisomal Disorders: A Review on Cerebellar Pathologies. Brain Pathology. 2015; 25(6): 663. doi.org/10.1111/bpa.12290
46. Elumalai V, Pasrija D. Zellweger Spectrum Disorder. [Updated 2020 Aug 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560676/
47. Raymond GV, Moser AB, Fatemi A. X-Linked Adrenoleukodystrophy. 1999 Mar 26 [Updated 2023 Apr 6]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1315/
48. Bougneres P, Le Stunff C. Revisiting the Pathogenesis of X-Linked Adrenoleukodystrophy. Genes. 2025; 16(5):590. doi.org/10.3390/genes16050590
49. Cappa M, Todisco T, Bizzarri C. X-linked adrenoleukodystrophy and primary adrenal insufficiency. Frontiers in Endocrinology. 2023; 14:1309053. doi.org/10.3389/fendo.2023.1309053
50. Zuo X, Chen Z. From gene to therapy: a review of deciphering the role of ABCD1 in combating X-Linked adrenoleukodystrophy. Lipids Health Dis. 2024; 23:369. doi.org/10.1186/s12944-024-02361-0
51. Nazir H, Al-Khabori MK, Kohistani N. A Rare Case of Congenital Atransferrinemia: International Collaboration for Genetic Diagnosis. Blood. 2014; 124 (21): 4883. doi.org/10.1182/blood.V124.21.4883.4883
52. Ramani PK, Parayil Sankaran B. Menkes Disease. [Updated 2023 Nov 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560917/
53. Fujisawa C, Kodama H, Sato Y, Mimaki M. Early clinical signs and treatment of Menkes disease. Molecular Genetics and Metabolism Reports. 2022; 31: 100849. doi.org/10.1016/j.ymgmr.2022.100849

Capitolul 37.7. Steatoza hepatică asociată disfuncției metabolice

Melania Macarie, Mariana Cornelia Tilinca

37.7.1. Definiție-Terminologie

Steatoza hepatică asociată disfuncției metabolice (MASLD), anterior denumită ficatul gras non-alcoolic (NAFLD), este definită ca steatoza hepatică asociată cu unul sau mai mulți factori de risc metabolici, în absența consumului nociv de alcool (limita admisă sub 20 g/zi la femei, respectiv sub 30 g/zi la bărbați).[1] Factorii de risc cardiometabolici incluși în definiția MASLD sunt obezitatea, diabetul zaharat (DZ), hipertensiunea arterială, nivelul plasmatic al trigliceridelor și nivelul HDL colesterolului, conform criteriilor prezentate în tabelul de mai jos.

Tabel 37.7.1.1. Factori de risc cardiometabolici în MASLD

Factori de risc cardiometabolici	Criterii la adult
Obezitate/Supraponderal	*IMC* ≥25kg/m^2 (IMC ≥23 kg/m^2 la persoanele asiatice) *Circumferința abdominală*: >94 cm la bărbați, >80 cm la femei (Europa) >90 cm la bărbați, >80 cm la femei (Asia de Sud și China) >85 cm la bărbați, >90 cm la femei (Japonia)
Diabet/prediabet	*Prediabet*: HbA1c 5,7-6,4% sau glicemia a jeun 100-125 mg/dL sau valoarea glicemiei la 2 ore la TTOG 140-199 mg/dL *DZ tip 2*: HbA1c >6,5% sau glicemia a jeun >126 mg/dL sau valoarea glicemiei la 2 ore la TTOG >200 mg/dL *Tratament pentru DZ*
Nivelul plasmatic al trigliceridelor	TG ≥150 mg/dL sau tratament hipolipemiant
Nivelul HDL-colesterol	HDLc ≤ 39 mg/dL la bărbați respectiv HDLc ≤ 50 mg/dL la femei sau tratament hipolipemiant
Hipertensiunea arterială	TA ≥130/85 mmHg sau tratament antihipertensiv

Principala diferență pe care o aduce noua terminologie este că ea se bazează pe criterii de diagnostic pozitiv și nu este un diagnostic de excludere, cum erau criteriile anterioare utilizate pentru NAFLD.[2] Criteriile de excludere utilizate în trecut implicau excluderea unei steatoze hepatice induse de alcool, a afecțiunilor hepatice autoimune, virale etc. și nu individualizau categoria de pacienți ce prezenta steatoză hepatică în asociere cu alte boli cronice. Interrelația dintre steatoza hepatică și bolile metabolice a făcut ca MASLD să nu fie considerată doar o afecțiune hepatică, ci o afecțiune sistemică. Această nouă nomenclatură este adaptată cazurilor din viața reală în care mai mulți factori de risc sunt prezenți simultan, ceea ce face ca afecțiunile hepatice steatozice să se împartă în mai multe categorii.

Afecțiunile hepatice incluse în MASLD sunt steatoza hepatică izolată (MASL), steatohepatita asociată disfuncției metabolice, caracterizată prin apariția inflamației (MASH, anterior denumită NASH), cu sau fără fibroză, ciroza și hepatocarcinomul asociat. Biopsia hepatică în MASLD poate pune în evidență steatoza ușoară (5-33% din hepatocite implicate), moderată (33-66%), severă (>66%), inflamație lobulară și balonizarea hepatocitelor, indicând injuria hepatică respectiv grade diferite de fibroză de la F0 (absentă) la F4 (ciroză).

Tabel 37.7.1.2 Afecțiuni hepatice steatozice

Spectrul afecțiunilor hepatice steatozice	Criterii
MASLD	Prezența steatozei hepatice asociată cu cel puțin un factor de risc metabolic, consum de alcool <20 g/zi la femei și <30 g/zi la bărbați
ALD	Consum de alcool >50 g/zi la femei și >60 g/zi la bărbați
MetALD	MASLD asociat cu consum de alcool 20-50 g/zi la femei și 30-60 g/zi la bărbați
Alte afecțiuni	Steatoza indusă medicamentos, din malnutriție, boală celiacă etc.

37.7.2. Epidemiologie și etiopatogenie

Prevalența globală a MASLD în populația generală este de peste 30% și incidența va continua să crească, astfel că, în anul 2040, se estimează să ajungă la 55%.[3,4] Prevalența MASLD în rândul pacienților cu DZ tip 2 este însă mult mai mare, ajungând până la 65-70%.[5] Legătura dintre cele două afecțiuni este bidirecțională, ele influențându-se reciproc. MASLD poate preceda debutul DZ tip 2 și se asociază cu un risc de 2-5 ori mai mare de apariție a acestuia comparativ cu populația generală.[6] Pacienții cu MASLD asociat cu DZ tip 2 au un control glicemic mai scăzut și o rată mai rapidă de progresie a fibrozei cu evoluție nefavorabilă a bolii hepatice.[7] Obezitatea este un alt factor important asociat cu riscul de fibroză hepatică, de dezvoltare a hepatocarcinomului și a mortalității induse de HCC, respectiv cu riscul de decompensare la pacienții cu ciroză hepatică compensată.[8]

37.7.3. Diagnostic

Obiectivul principal este diagnosticarea precoce a MASLD și identificarea pacienților cu risc de boală hepatică avansată. Acest diagnostic precoce este dificil, deoarece majoritatea pacienților sunt asimptomatici până în stadiul de ciroză hepatică decompensată.

37.7.4. Tablou clinic

Simptomele în stadiile inițiale sunt nespecifice, unii pacienți pot prezenta disconfort în hipocondrul drept. În stadiile avansate, la pacienții cu ciroză hepatică, simptomele pot fi fatigabilitate marcată, prurit cutanat, creșterea în volum a abdomenului, edeme periferice etc.

La examenul obiectiv majoritatea pacienților prezintă obezitate, dar MASLD poate fi prezent și la pacienți normoponderali sau slabi. Se observă o creștere a circumferinței abdominale și a raportului talie/șold. Pot fi prezente semne clinice ale hipertrigliceridemiei (xantoame) sau ale insulinorezistenței. Hepatomegalia poate fi prezentă, nedureroasă. În stadiile de ciroză semnele clinice ale acesteia sunt prezente: icter sclero-tegumentar, steluțe vasculare, circulație colaterală, ascită, flapping tremor etc.

37.7.5. Tablou paraclinic

Majoritatea pacienților se prezintă în urma depistării incidentale a unor valori crescute ale transaminazelor sau în urma unei evaluări imagistice prin ecografie abdominală în care se evidențiază steatoză hepatică.

Diagnosticul se bazează pe suspiciunea clinică, completată cu evaluări biochimice și radiologice. Se recomandă utilizarea de teste neinvazive pentru stabilirea gradului de fibroză, fie prin parametri sanguini, fie prin metode imagistice care să reflecte proprietățile mecanice ale țesutului hepatic.

La toți pacienții cu DZ și MASLD se recomandă evaluarea gradului de fibroză utilizând teste neinvazive. Cel mai utilizat și validat test este FIB-4 = (vârsta în ani × AST în UI/L)/((număr trombocite exprimat în 10^9 × √(ALT UI/L)).[9]

Alte teste utile sunt scorul APRI (indexul raportului AST trombocite) = (AST UI/L/ valoarea normală limită superioară AST UI/L) × (100/număr de trombocite exprimat în 10^9)[10] și scorul NFS (NAFLD scor de fibroză= -1.675+0.037 × vârsta (ani) + 0.094 × IMC (kg/m^2) + 1.13 × glicemie modificată a jeun sau DZ (da=1, nu=0) + 0.99 × AST/ALT - 0.013 × nr trombocite (în 10^9) -0.66 × albumina (g/dL).[11]

Tabel 37.7.5 Interpretarea testului FIB-4

Valoare FIB-4 sub 65 de ani	Valoare FIB-4 peste 65 de ani	Interpretare	Recomandare urmărire

Sub 1.3	Sub 2	Risc scăzut	Repetare la 1-3 ani
1.3-2.7	2-2.7	Risc intermediar	Repetare peste 1 an după modificarea stilului de viață și a factorilor de risc sau efectuarea elastografiei
Peste 2.7	Peste 2.7	Risc crescut	Evaluare multidisciplinară, evaluare hepatologică

În evaluarea clinică inițială, cât și în cea periodică, este importantă efectuarea de investigații adresate comorbidităților asociate: DZ tip 2 (glicemie a jeun, HbA1c, TTOG, HOMA-IR etc.), hipertensiunea arterială (ecocardiografie, monitorizare Holter TA etc.), dislipidemia (LDL colesterol, HDL colesterol, trigliceride), boala renală cronică (creatinina serică, creatinina urinară, albumina serică, albumina urinară, rata de filtrare glomerulară etc.), apneea de somn, sindromul de ovare polichistice, obezitatea.

Cea mai comună metodă imagistică de diagnostic a steatozei hepatice este ultrasonografia abdominală. Este neinvazivă, ieftină, dar cu o acuratețe limitată în special la persoanele obeze și în depistarea steatozei ușoare. Se recomandă completarea evaluării prin efectuarea elastografiei, o metodă neinvazivă de măsurare a rigidității hepatice. Tehnicile utilizate sunt elastografia tranzitorie (Fibroscan), elastografia de tip "Point Shear-Wave" (pSWE), elastografia 2D-ShearWave (2D-SWE) și elastografia prin rezonanță magnetică. Aceasta din urmă este însă limitată atât datorită costurilor, cât și accesibilității.[12] Fibroscanul este cea mai utilizată metodă de evaluare a rigidității hepatice, el putând exclude o fibroză semnificativă. O valoare de sub 8,0 kPa implică un risc scăzut de fibroză semnificativă, în timp ce o valoare de peste 12,1 kPa, sugerează o fibroză semnificativă.[13] Acesta permite, alături de elastografia RMN, și cuantificarea steatozei prin măsurarea parametrului de atenuare controlat numit CAP în cazul Fibroscan, respectiv prin calcularea densității protonice de grăsime (PDFF- proton density fat fraction) în cazul evaluării RMN. PDFF reprezintă metoda neinvazivă gold-standard de cuantificare a cantității de lipide din ficat.[14]

Biopsia hepatică nu este esențială pentru diagnostic, preferându-se metodele neinvazive. Ea rămâne însă standardul de diagnostic, fiind utilă pentru diagnosticul histologic al steatohepatitei și fibrozei precum și pentru excluderea altor etiologii.

37.7.6. Diagnostic diferențial

În prezența steatozei hepatice este foarte importantă excluderea altor patologii ce pot duce la apariția steatozei cum ar fi toxicitatea hepatică medicamentoasă (dată de corticosteroizi, amiodaronă, tamoxifen, valproat, diltiazem etc.), hepatita C, hepatita B, hepatitele autoimune, boala Wilson, hemocromatoza, sarcina, malnutriția, boala celiacă, bolile endocrine etc.

37.7.7. Tratament

Se recomandă modificarea stilului de viață cu modificarea *dietei*, *activitate fizică* moderată > 150 minute/săptămână sau >75 minute/săptămână de activitate viguroasă și evitarea consumului de alcool. În MASLD, asociat cu supraponderalitate sau obezitate, se recomandă o scădere ponderală de 5% pentru reducerea steatozei hepatice, o scădere de 7-10% va duce la scăderea inflamației hepatice, respectiv o scădere ≥10% va ameliora fibroza hepatică.[15] În ceea ce privește dieta se recomandă alegerea ei personalizată în funcție de preferințele individuale și situația clinică. Se recomandă o dietă de tip mediteraneean sau o dietă cu scăderea alimentelor ultraprocesate, scăderea consumului de băuturi îndulcite, evitarea alimentelor cu fructoză adăugată, creșterea alimentelor minim procesate sau neprocesate.

În ceea ce privește terapia țintită adresată MASH, în prezent, singurul preparat aprobat în unele țări, este *resmetiromul*, indicat în MASH non-cirotic cu fibroză semnificativă (≥2) cu efecte benefice histologice dovedite în studii. În SUA, doza recomandată este 80 mg la pacienți cu greutatea <100 kg și 100 mg la pacienții cu greutatea >100 kg. Principalele efecte adverse sunt cele digestive: diaree, grețuri, vărsături.[16]

Agoniștii receptorilor GLP-1 (glucagon-like peptid 1) nu pot fi recomandați în prezent ca terapie țintită pentru MASH, dar ei s-au dovedit siguri în administrare, inclusiv în stadiul de ciroză compensată pentru indicațiile de DZ și obezitate.

Inhibitorii cotransportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT-2) sunt aprobați pentru DZ tip 2, având efecte benefice cardiovasculare și renale. Ei determină scădere ponderală, cu reducerea grăsimii atât viscerale, cât și subcutanate, dar nu există date privind ameliorarea histologică hepatică în prezent.

Metforminul, în studiile inițiale, a determinat scăderea transaminazelor, dar nu există date legate de ameliorarea histologică. Unele studii au arătat efectul benefic al acestuia ameliorând supraviețuirea și scăzând riscul de cancer hepatic. Nu necesită întrerupere în stadiul cirotic compensat. Trebuie întrerupt în cazul cirozei decompensate cu afectare renală, datorită riscului de acidoză lactică.[1]

Vitamina E este o vitamină liposolubilă cu efecte antiapoptotice, antiinflamatoare, dar datele nu sunt încă suficiente în ceea ce privește fibroza hepatică.[17]

Acidul ursodeoxicolic este un acid biliar natural cu efect antioxidant, antiapoptotic, cât și cu un efect benefic în scăderea transaminazelor, dar fără dovezi în ceea ce privește ameliorarea histologică.[18]

Medicația hipolipemiantă: statinele sunt frecvent recomandate la pacienții cu MASLD pentru prevenția evenimentelor cardiovasculare, având un profil de siguranță bun, fără risc de toxicitate hepatică. Cu toate că unele studii au dovedit că tratamentul cu statine scade riscul de MASLD, respectiv de MASH, există încă reticență la prescrierea acestora.[19]

37.7.8. Complicații – prognostic

În progresia steatozei spre MASH, fibroză, ciroză, sunt implicați mai mulți factori: vârsta peste 50 de ani la bărbați, postmenopauza, prezența insulinorezistenței, prezența mai multor factori de risc cardiometabolici. Nu toți factorii de risc au aceleași impact. DZ tip 2 și obezitatea au cel mai important rol în riscul de a dezvolta ciroză hepatică și hepatocarcinom. Hepatocarcinomul în MASLD are o prezentare tardivă, un prognostic rezervat și poate apărea și în absența cirozei. Comparativ cu alte etiologii de ciroză hepatică, hepatocarcinomul asociat MASLD este diagnosticat la dimensiuni mai mari și nu este eligibil unui tratament curativ, pacienții nefiind supuși unui screening prealabil diagnosticului, fie datorită nediagnosticării cirozei, fie datorită apariției hepatocarcinomului în stadiul precirotic.[20] La pacienții cu ciroză hepatică este importantă efectuarea ecografiei abdominale și a alfa-fetoproteinei la fiecare 6 luni pentru diagnosticul precoce al hepatocarcinomului. MASLD se asociază însă si cu alte cancere non-hepatice, existând un risc de 1,5-2 ori mai mare de dezvoltare a cancerelor digestive (esofag, gastric, pancreas, cancer colorectal).[21] În stadiile de ciroză asociată MASLD este importantă prevenirea sarcopeniei. Sarcopenia poate afecta peste 50% dintre pacienți și este grevată de morbiditate și mortalitate crescută.

37.6.9. Prevenție primară/screening

Prevenția MASLD se realizează prin prevenția obezității, prin alimentație sănătoasă, evitarea alcoolului si fumatului și activitate fizică regulată.[22] O alimentație sănătoasă de tipul dietei mediteraneene scade riscul de dezvoltare a MASLD și riscul de dezvoltare a hepatocarcinomului asociat. Consumul de carne roșie a fost asociat cu riscul de dezvoltare a cancerului hepatic și mortalității induse de afectarea hepatică. Fumatul este un alt factor de risc în dezvoltarea fibrozei hepatice.[23]

Consumul regulat de cafea a fost asociat însă cu un efect protectiv în apariția MASLD, în special asupra fibrozei hepatice.[24]

Bibliografie:

1. Tacke F. et al. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). Journal of Hepatology, 2024;81(3):492-542
2. Liu Q, Zhao G, Li Q. et al. A comparison of NAFLD and MAFLD diagnostic criteria in contemporary urban healthy adults in China: a cross-sectional study. BMC Gastroenterol 2022;22: 471. https://doi.org/10.1186/s12876-022-02576-4
3. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. Hepatology. 2023;77(4):1335-1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004.
4. Le MH, Yeo YH, Zou B. et al. Forecasted 2040 global prevalence of nonalcoholic fatty liver disease using hierarchical Bayesian approach. Clin Mol Hepatol. 2022;28:841–50. doi: 10.3350/cmh.2022.0239.
5. Ajmera V, Cepin S, Tesfai K. et al. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes. J Hepatol. 2023;78:471–8. doi: 10.1016/j.jhep.2022.11.010
6. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. Gastroenterology.2015;149(2):367-78.e5;quize14-5.doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.005. Epub 2015 Apr 10. PMID: 25865049.
7. Huang DQ, Wilson LA, Behling C et al. Fibrosis progression rate in biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease among people with diabetes versus people without diabetes: A multicenter study. Gastroenterology. 2023;165:463–72. doi: 10.1053/j.gastro.2023.04.025.
8. Berzigotti A, Garcia-Tsao G. Bosch J. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis Hepatology (Baltimore, Md). 2011; 54:555-561
9. McPherson S, Hardy T, Dufour J-F. et al. Age as a confounding factor for the accurate non-i nvasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis. Am J Gastroenterol. 2017;112:740–51. doi: 10.1038/ajg.2016.453.
10. Loaeza-del-Castillo A, Paz-Pineda F, Oviedo-Cárdenas E et al. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. Ann Hepatol. 2008 Oct-Dec;7(4):350-7. PMID: 19034235.
11. Angulo P, Hui J, Marchesini G et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD†. Hepatology 45(4):p 846-854, April 2007. | DOI: 10.1002/hep.21496
12. Anstee QM, Castera L, Loomba R. Impact of non-invasive biomarkers on hepatology practice: Past, present and future. J Hepatol. 2022;76(6):1362-1378. doi: 10.1016/j.jhep.2022.03.026. PMID: 35589256.
13. Kanwal F, Shubrook JH, Adams LA, et al Clinical Care Pathway for the Risk Stratification and Management of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2021;161(5):1657-1669. doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.049. Epub 2021 Sep 20. PMID: 34602251; PMCID: PMC8819923.
14. Ozturk A, Olson MC, Samir AE et al. Liver fibrosis assessment: MR and US elastography. Abdom Radiol (NY). 2022 ;47(9):3037-3050. doi: 10.1007/s00261-021-03269-4. PMID: 34687329; PMCID: PMC9033887.

15. Le MH, Devaki P, Ha NB, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and risk factors for advanced fibrosis and mortality in the United States. PLoS One. 2017 27;12(3):e0173499. doi: 10.1371/journal.pone.0173499. PMID: 28346543; PMCID: PMC5367688.
16. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. N Engl J Med 2024;390(6): 497–509. DOI: 10.1056/NEJMoa2309000
17. Sanyal A.J, Chalasani N., Kowdley K.V. et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med. 2010; 362:1675-1685 DOI: 10.1056/NEJMoa0907929
18. Leuschner U.F.,Lindenthal, B. Herrmann, G. et al . High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled triaHepatology (Baltimore, Md). 2010; 52:472-479 DOI: 10.1002/hep.23727
19. Ayada I. van Kleef L.A. Zhang H. et al. Dissecting the multifaceted impact of statin use on fatty liver disease: a multidimensional study EBioMedicine. 2023; 87, 104392
20. Henry-Blake C, Balachandrakumar V, Kassab M, et al. Lower hepatocellular carcinoma surveillance in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Impact on treatment eligibility. J Gastroenterol Hepatol. 2024 Dec;39(12):2817-2825. doi: 10.1111/jgh.16727. PMID: 39191435; PMCID: PMC11660197.
21. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of incident extrahepatic cancers: a meta-analysis of observational cohort studies. Gut 2022;71:778-788. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324191
22. Schneider C.V, Zandvakili I, Thaiss C.A. Physical activity is associated with reduced risk of liver disease in the prospe ctive UK Biobank cohort JHEP Rep. 2021; 3, 100263 doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100263
23. Ma J. , Hennein R. Liu C. et al. Improved diet quality associates with reduction in liver fat, particularly in individuals with high genetic risk scores for nonalcoholic fatty liver disease Gastroenterology. 2018;155:107-117 doi: 10.1053/j.gastro.2018.03.038.
24. Hayat U, Siddiqui AA, Okut H, et al. The effect of coffee consumption on the non-alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis: A meta-analysis of 11 epidemiological studies. Ann Hepatol. 2021;20:100254. doi: 10.1016/j.aohep.2020.08.071. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32920163. doi:10.1016/j.aohep.2020.08.071

Capitolul 37.8. Riscul oncogen al bolilor metabolice

Maria-Gabriela Rezmuves, Boglarka Varga, Mariana Cornelia Tilinca

37.8.1. Mecanisme patogenice

Neoplaziile se consideră a fi una dintre principalele cauze de mortalitate la nivel global, constituind a doua cauză de deces după afecțiunile cardiovasculare de etiologie ischemică.[1]

Studiile epidemiologice evidențiază un risc crescut pentru dezvoltarea neoplaziilor la pacienții cu diabet zaharat (DZ) tip 2, însă mecanismele patogenice complexe în dezvoltarea neoplaziilor nu sunt încă pe deplin elucidate. Una dintre posibilele legături dintre DZ tip 2 și apariția neoplaziilor este reprezentată de prezența unor factori de risc comuni ambelor afecțiuni: vârsta, sexul, obezitatea, activitatea fizică, alimentația, consumul de alcool și fumatul.[2] Alți autori susțin că DZ acționează ca un factor de risc independent pentru dezvoltarea de neoplazii, datorită altor căi moleculare și interacțiuni distincte. Pe de altă parte, medicația folosită pentru tratamentul DZ a fost asociată cu modificarea riscului de dezvoltare a neoplaziilor.[3]

Carcinogeneza este un proces complex pe parcursul căreia transformarea malignă a celulelor se poate împărții în mai multe etape. Inițierea, prima etapă, este un pas ireversibil în formarea neoplaziilor. Promovarea, a doua etapă în carcinogeneză, se referă la stimularea creșterii celulelor inițiate. Progresia implică dezvoltarea unui fenotip mai agresiv al celulelor anterior dezvoltate. Acest proces poate fi influențat în DZ prin mai multe mecanisme cauzale precum hiperinsulinemia, hiperglicemia și inflamația cronică. [2]

Receptorii insulinici și receptorii pentru IGF formează o rețea complexă de receptori de suprafață celulară, cu rol în medierea răspunsurilor la insulină și IGF.[4] Pe lângă funcțiile sale metabolice, receptorul insulinic stimulează proliferarea și metastazarea celulelor canceroase. Căile de semnalizare activate consecutiv interacțiunii receptorilor cu ligandul, prin fosforilarea proteinelor, activează multiple mecanisme de proliferare, favorizând invazia și metastazarea, scăderea protecției împotriva apoptozei, amplificând promovarea și progresia mai multor tipuri de celule neoplazice.[5]

De asemenea, insulina/IGF poate stimula celule normale implicate în progresia cancerului. Hiperglicemia stimulează IGF-I, proliferarea și migrarea celulelor musculare netede vasculare, și deși acest proces este legat de fiziopatologia aterosclerozei, angiogeneza este și o caracteristică definitorie a cancerului.[6] Dincolo de efectele directe ale insulinei asupra celulelor canceroase, este posibil ca *hiperinsulinemia* să promoveze carcinogeneza indirect prin efectele asupra IGF-I cu activități mitogenice și anti-apoptotice mai potente decât insulina și poate acționa ca un stimul de creștere în celulele preneoplazice și neoplazice, care exprimă receptori pentru insulină, IGF-I și receptori hibrizi.[4,7] Alte efecte indirecte ale hiperinsulinemiei includ reducerea sintezei hepatice și a concentrației sanguine a globulinei de legare a hormonilor sexuali (SHBG), ceea ce duce la creșterea nivelului de estrogen biodisponibil la ambele sexe, precum și la creșterea nivelului de testosteron la femei. *Stimularea androgenilor* este asociată cu un risc crescut de cancer mamar și endometrial postmenopauză, dar și cu alte forme de cancer.[8]

Hiperglicemia este un mediator semnificativ pentru dezvoltarea neoplaziilor prin dependența ridicată de glicoliză a mai multor tipuri de neoplazii de glicoliză. Producerea de ATP prin glicoliză necesită o cantitate ridicată de glucoză în comparație cu fosforilarea oxidativă. [9] Acest efect stă la baza imagisticii FDG-PET, prin care se poate vizualiza captarea glucozei în celule canceroase. Hiperglicemia netratată facilitează proliferarea neoplazică, majoritatea tumorilor maligne dispunând de mecanisme eficiente pentru captarea glucozei. Managementul adecvat al DZ ar putea limita dezvoltarea tumorală.[10]

Deteriorarea acidului dezoxiribonucleic (ADN) reprezintă un element-cheie în carcinogeneză. Hiperglicemia poate contribui la lezarea ADN-ului prin diferite mecanisme: formarea speciilor reactive de oxigen (ROS), acumularea mutațiilor, alterarea mecanismelor de reparare, dereglarea oncogenelor și a genelor supresoare tumorale. Hiperglicemia este, de asemenea, un factor important în formarea produșilor finali de glicozilare avansată (AGE). Pe lângă aceste procese, hiperglicemia contribuie la dezvoltarea tumorală prin *inhibarea funcției sistemului imun*, favorizând proliferarea celulelor maligne și inflamația, inhibarea apoptozei și participarea la formarea metastazelor.[11]

Modelele in vivo, care arată o creștere tumorală redusă în contextul DZ tip 1, sugerează că hiperglicemia, în absența insulinei, nu conduce la o proliferare tumorală accelerată.[12] Mai degrabă, hiperglicemia poate reprezenta un marker pentru un factor cauzator esențial în determinarea progresiei tumorale, cum ar fi hiperinsulinemia și activarea receptorului insulinic.[2]

DZ tip 2 care este asociat deseori cu *obezitate* se caracterizează prin *creșterea țesutul adipos,* un organ endocrin activ. Interleukina-6 (IL-6), inhibitorul activatorului plasminogenului-1 (PAI-1), adiponectina, leptina, factorul de necroză tumorală-α (TNF-α), acizii grași liberi sunt factori implicați în progresia transformării maligne.[13] Obezitatea crește riscul apariției cancerelor mamar, colorectal, esofagian, gastric, de vezică biliară, pancreatic, uterin și ovarian.[14]

Calea de semnalizare mediată de proteina STAT (transductor de semnal și activator al transcripției), prin intermediul citokinelor precum IL-6, favorizează proliferarea, supraviețuirea și invazia celulelor tumorale, în timp ce suprimă imunitatea antitumorală a gazdei.[15]

Echilibrul energetic din studiile experimentale pe animale susține rezultatele epidemiologice care corelează obezitatea cu mortalitatea prin cancer. Aceste studii oferă dovezi că modificările dietetice care induc creșteri ale IL-6 și/sau insulinei pot media efectele dietei asupra neoplaziei și indică faptul că diferențele dintre tipurile de tumori, în ceea ce privește căile specifice de semnalizare, determină măsura în care dieta influențează comportamentul tumoral.[16]

Dintre citokinele inflamatorii, multiple căi enzimatice intracelulare pot fi activate, precum Janus kinaza (JAK), protein kinaza activată de mitogen (MAPK), protein kinaza B și mTOR (mammalian target of rapamycin), care frecvent suferă mutații în procesul de carcinogeneză. Dintre acestea, efectul mTOR este cel mai bine cunoscut în transformarea malignă asociată cu DZ tip 2 și obezitatea.[17]

37.8.2. Frecvența neoplaziilor asociate diabetului zaharat

Conform studiilor, anumite tipuri de neoplazii apar mai frecvent, în special în cazul pacienților cu DZ, precum cel hepatic - colangiocarcinom intrahepatic, cancer pancreatic, endometrial, colorectal și cancerul de sân la femeile aflate la menopauză.[18] Asocierea dintre DZ tip 2 și cancer a fost raportată pentru prima dată în urmă cu mai bine de 100 de ani, iar de aproape 200 de ani este recunoscută o relație clară între DZ și cancerul pancreatic.[19]

O metaanaliză a pus în evidență scăderea incidenței cancerului prostatic în rândul bărbaților cu DZ. Prevalența neoplaziilor pulmonare nu este semnificativ diferită față de populația non-diabetică, iar dovezile privind alte tipuri de neoplazii investigate precum cancerul renal sau limfomul non-Hodgkin rămân neconcludente. Doar un număr restrâns de studii au investigat asocierile dintre DZ tip 1 și riscul oncologic.[20]

37.8.3. Riscul oncogen asociat terapiei antihiperglicemiante

DZ reprezintă un factor de risc semnificativ pentru diverse tipuri de neoplazii, iar efectul terapiilor antidiabetice asupra evoluției bolii oncologice diferă în funcție de tipul de cancer. Există o legătură bidirecțională complexă între DZ și neoplazii, influențând atât evoluția, cât și prognosticul acestora.[21] Această asociere are la bază mecanisme fiziologice comune precum hiperinsulinemia,

inflamația cronică și stresul oxidativ care creează un mediu propice dezvoltării tumorilor. În ultimii ani, terapiile antidiabetice au atras tot mai mult atenția, studiile concentrându-se atât pe efectele benefice, cât și pe cele potențial carcinogene.[22]

Metforminul este cel mai studiat dintre medicamentele antidiabetice privind efectele sale asupra carcinogenezei. Acțiunea antineoplazică a metforminului este exercitată prin activarea AMPK (adenozin monofosfat kinază activată), un regulator esențial al homeostaziei energetice celulare. Activarea AMPK are loc prin fosforilarea complexului TSC2 (tuberous sclerosis complex). AMPK influențează metabolismul glucozei, al lipidelor și al bioenergiei tumorale, în principal prin inhibarea căii mTOR, implicată în creșterea și proliferarea celulară.[22,23]

Tabelul 37.8.1.. Efectele antineoplazice ale metforminului[22,23,24]

Efectele mediate prin AMPK	Efectele antineoplazice directe
• Activarea AMPK reduce insulinorezistența și inhibă sinteza proteică și creșterea celulară; • Prin fosforilarea substraturilor p53 și p27, AMPK blochează proliferarea celulară și stimulează apoptoza; • În cancerul mamar reduce proliferarea celulelor tumorale și inhibarea unor elemente-cheie ale căii mTOR, reduce exprimarea ciclinei D1, oprind progresia ciclului celular și suprimă exprimarea ciclooxigenazei-2 (COX-2), diminuând riscul de metastaze limfatice și la distanță; • Reduce angiogeneza și stimulează răspunsul imun antitumoral; • Crește citotoxicitatea celulelor NK (Natural Killer) și reducere activitatea imunosupresoare a celulelor mieloide supresoare.	• Metforminul influențează metabolismul glucozei, reduce producția de lactat și îmbunătățește vascularizația tumorală, contribuind la un microambient tumoral mai permisiv din punct de vedere imun prin creșterea infiltrării celulelor T CD8+; • În tumorile ER+ (receptor estrogen pozitiv), metforminul, mai ales in combinație cu terapiile hormonale, crește supraviețuirea celulară în condiții de deprivare estrogenică și prin stimularea respirației mitocondriale bazată pe oxidarea acizilor grași; • În carcinomul hepatocelular, metforminul perturbă metabolismul lipidic, favorizează apoptoza și crește stresul oxidativ; • În cancerul pancreatic, metforminul reduce activitatea macrofagelor protumorale și stimulează funcția celulelor dendritice antitumorale.

Sulfoniureicele, în special glibenclamida, au demonstrat efecte antitumorale promițătoare în studii experimentale. Glibenclamida inhibă proliferarea celulelor canceroase (precum cele mamare, hepatice, prostatice și ovariene) prin blocarea canalelor de potasiu ATP-dependente, induce oprirea ciclului celular și reglează proteinele implicate în proliferare. De asemenea, influențează microambientul tumoral prin inhibarea transformării fibroblastelor în CAF (Cancer-associated fibroblasts) și reducerea angiogenezei și metastazelor. Alte sulfonilureice, precum gliclazida, glipizida și acetohexamida, au arătat efecte similare prin suprimarea citokinelor proinflamatorii și prevenirea invaziei tumorale.[22,25]

Din clasa tiazolidindionelor, pioglitazona prezintă un rol complex în biologia cancerului, în special în cadrul malignităților urogenitale. În cancerul de vezică urinară, pioglitazona poate induce leziuni ADN și transformări maligne ale celulelor vezicale, influențând expresia genelor și procesul de tranziție epitelial-mezenchimală, un factor cheie în progresia și agresivitatea tumorilor. Efectele sale în cancerul de prostată și rinichi sunt controversate, fiind atât antitumorale, cât și pro-apoptotice. În alte tipuri de cancer (mamar, pulmonar, colorectal), pioglitazona reduce proliferarea celulară, metastazarea tumorală și stimulează răspunsul imun antitumoral. Activarea PPAR-γ poate favoriza metastazarea prin influențarea celulelor imune din micro-mediul tumoral.[22,26]

Cotransportorul 2 de sodiu - glucoză (SGLT2) este supraexprimat în mai multe tipuri de cancer, iar inhibarea sa poate reduce progresia tumorală prin afectarea metabolismului celular. Inhibitorii

SGLT2 prezintă efecte antitumorale în glioblastom, cancer mamar, tiroidian, hepatic, colorectal, gastric, pancreatic, pulmonar și urologic, prin inhibarea glicolizei, a căilor Akt/mTOR, HIF-1α, β-catenină și prin reducerea inflamației și a stresului oxidativ.[22,27]

Insulina contribuie la crearea unui mediu pro-tumorigen prin activarea unor căi de semnalizare implicate în cancer. Un mecanism esențial este stimularea căii mTOR, unde insulina favorizează absorbția glucozei și glicogenoliza, procese care susțin dezvoltarea celulelor maligne. De asemenea, insulina activează căile IRS/PI3K/Akt și MAPK, care reglează proliferarea celulară, inhibarea apoptozei și angiogeneza. Hiperinsulinemia, frecvent asociată cu obezitatea, favorizează un microambient tumoral proinflamator și proangiogenic, prin creșterea citokinelor inflamatorii (IL-6, TNF-α), VEGF și a leptinei. În mai multe tipuri de cancer (glioblastom, tiroidian, pulmonar, hepatic, colorectal, pancreatic), insulina stimulează creșterea și migrarea celulelor canceroase, favorizând metastazarea.[22,28,29]

Inhibitorii de dipeptidil peptidază-4 (DPP-4) prezintă efecte anti-tumorale în diverse tipuri de cancer prin modularea microambientului tumoral și a răspunsului imun. Inhibitorii DPP4 pot îmbunătăți imunitatea antitumorală prin recrutarea eozinofilelor și activarea celulelor dendritice, favorizând răspunsul imun. În carcinomul hepatocelular asociat obezității, inhibarea DPP-4 întrerupe calea pro-angiogenică DPP-4/CCL2, reducând progresia tumorii. De asemenea, inhibarea DPP-4 îmbunătățește funcția celulelor dendritice convenționale tip 1, facilitând activarea limfocitelor T și suprimarea tumorală.[22,30]

Agoniștii receptorilor de GLP-1 și GIP/GLP-1 sunt asociați cu risc crescut de cancer tiroidian și pancreatic în studiile pe animale, însă datele pe oameni sunt neconcludente. Liraglutida și exenatida au efecte antitumorale în mai multe tipuri de cancer (tiroidian, pancreatic, mamar, gliom, ovarian, colorectal și hepatic), prin inhibarea căilor PI3K/Akt/mTOR, ERK1/2 și NF-κB, inducerea apoptozei și reducerea migrației tumorale. Agoniștii receptorilor GLP-1 îmbunătățesc funcția celulelor imune și reduc inflamația în microambientul tumoral, mai ales în contextul obezității. Semaglutida și liraglutida pot stimula răspunsul imun antitumoral, independent de pierderea în greutate, oferind potențial terapeutic extins în oncologie.[22,31]

37.8.4. Optimizarea stilului de viață și terapia nutrițională la persoanele cu cancer

Pacienții oncologici necesită o abordare nutrițională specifică, cunoscută sub denumirea de *nutriție oncologică*. Aceasta trebuie precedată de evaluarea riscului metabolico-nutrițional, realizată prin investigarea următorilor factori: stilul de viață, greutatea, semnele de insulinorezistență și prezența inflamației sistemice. Prezența concomitentă a obezității abdominale, a inflamației și a markerilor de insulinorezistență indică un risc metabolico-nutrițional crescut. Un risc crescut de apariție a cancerului implică existența unor factori de risc specifici anumitor forme de cancer în asociere cu un risc metabolico-nutrițional crescut.[32,33]

La persoanele diagnosticate cu cancer, menținerea unei greutăți corporale adecvate este esențială, iar pentru optimizarea acestui aspect, trebuie luate în considerare următoarele:

- Evaluarea istoricului greutății corporale printr-o anamneză detaliată care să cuprindă creșterile în greutate, scăderile ponderale involuntare și fluctuațiile ponderale pe parcursul tratamentului oncologic;
- Integrarea supravegherii ponderale în cadrul monitorizării oncologice și implicarea în managementul cazului a dieteticienilor cu pregătire în onconutriție;
- Activitatea fizică trebuie adaptată în funcție de tipul și stadiul bolii oncologice și de toleranța pacientului la efort.[32,34]

Dieta mediteraneană este recunoscută ca fiind cel mai eficient model alimentar, reflectând cel mai fidel principiile unei nutriții optime pentru menținerea sănătății. Beneficiile sale se bazează pe prezența compușilor bioactivi cu acțiune antioxidantă și antiinflamatoare, care se regăsesc în mod natural în alimentele caracteristice acestui tip de dietă. Acești compuși favorizează procese precum inducerea apoptozei, reducerea inflamației, inhibarea multiplicării celulare, limitarea angiogenezei și a invazivității celulelor tumorale. Studiile au demonstrat faptul că dieta mediteraneană scade riscul de mortalitate și incidența mai multor tipuri de cancer, printre care se numără cele colorectale, de sân, de prostată, hepatice, gastrice și ale capului și gâtului.[32,33]

Tabelul 37.8.2. Recomandări privind optimizarea stilului de viață pentru prevenția cancerului[32]

- Menținerea greutății în limite normale, cu prevenirea creșterii în greutate odată cu înaintarea în vârstă;
- Evitarea sedentarismului prin activitate fizică zilnică;
- Dietă alimentară bogată în legume, fructe, cereale, cu aport crescut de minerale și vitamine. Evitarea alimentelor procesate și a celor de tip "fast-food";
- Evitarea alimentelor și sucurilor cu conținut crescut de zaharuri;
- Reducerea sau sistarea consumului de alcool.

Bibliografie:

1. World Health Organization. Cancer: Fact sheet [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025 Feb 3 [cited 2025 Jul 21]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer
2. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA. Diabetes and cancer: a consensus report. Diabetes Care. 2010 Jul; 33(7):1674–85. doi: 10.2337/dc10-0666. PMID: 20587728; PMCID: PMC2890380.
3. Bonagiri PR, Shubrook JH. Review of Associations Between Type 2 Diabetes and Cancer. Clin Diabetes. 2020 Jul; 38(3):256–65. doi: 10.2337/cd19-0077. PMID: 32699474; PMCID: PMC7364450.
4. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. Nat Rev Cancer. 2008; 8:915–28. doi:10.1038/nrc2536
5. Mardilovich K, Pankratz SL, Shaw LM. Expression and function of the insulin receptor substrate proteins in cancer. Cell Commun Signal. 2009; 7:14. doi: 10.1186/1478-811X-7-14
6. Clemmons DR, Maile LA, Ling Y, Yarber J, Busby WH. Role of the integrin alphaVbeta3 in mediating increased smooth muscle cell responsiveness to IGF-I in response to hyperglycemic stress. Growth Horm IGF Res. 2007; 17:265–70. doi: 10.1016/j.ghir.2007.01.004
7. Weinstein D, Simon M, Yehezkel E, Laron Z, Werner H. Insulin analogues display IGF-I-like mitogenic and anti-apoptotic activities in cultured cancer cells. Diabetes Metab Res Rev. 2009; 25:41–9. doi: 10.1002/dmrr.912
8. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. Nat Rev Cancer. 2004; 4:579–91. doi: 10.1038/nrc1408
9. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. Science. 2009; 324:1029–33. doi: 10.1126/science.1160809
10. Yun J, Rago C, Cheong I, Pagliarini R, Angenendt P, Rajagopalan H. Glucose deprivation contributes to the development of KRAS pathway mutations in tumor cells. Science. 2009; 325:1555–9. doi: 10.1126/science.1174229
11. Duan W, Shen X, Lei J, Xu Q, Yu Y, Li R. Hyperglycemia, a neglected factor during cancer progression. Biomed Res Int. 2014;2014:461917. doi: 10.1155/2014/461917. PMID: 24864247; PMCID: PMC4016871.

12. Heuson JC, Legros N. Influence of insulin deprivation on growth of the 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinoma in rats subjected to alloxan diabetes and food restriction. Cancer Res. 1972; 32:226–32. PMID: 5058183
13. van Kruijsdijk RC, van der Wall E, Visseren FL. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009; 18:2569–78. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0372
14. Pati S, Irfan W, Jameel A, Ahmed S, Shahid RK. Obesity and cancer: A current overview of epidemiology, pathogenesis, outcomes, and management. Cancers (Basel). 2023; 15(2):485. doi: 10.3390/cancers15020485.
15. Yu H, Pardoll D, Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. Nat Rev Cancer. 2009; 9:798–809. doi: 10.1038/nrc2734
16. Pollak M. Do cancer cells care if their host is hungry? Cell Metab. 2009; 9:401–3. doi: 10.1016/j.cmet.2009.04.006
17. Marafie SK, Al-Mulla F, Abubaker J. mTOR: Its critical role in metabolic diseases, cancer, and the aging process. Int J Mol Sci. 2024; 25(11):6141. doi: 10.3390/ijms25116141.
18. Shi Y, Hu FB. The global implications of diabetes and cancer. Lancet. 2014; 383:1947–8. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60886-2
19. Liu J, Ren ZH, Qiang H, Wu J, Shen M, Zhang L. Trends in the incidence of diabetes mellitus: Results from the Global Burden of Disease Study 2017 and implication for diabetes mellitus prevention. BMC Public Health. 2020; 20:1415. doi.org/10.1186/s12889-020-09502-x
20. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. Endocr Relat Cancer. 2009; 16:1103–23. doi: 10.1677/ERC-09-0087
21. Zhu B, Qu S. The Relationship Between Diabetes Mellitus and Cancers and Its Underlying Mechanisms. Front Endocrinol (Lausanne). 2022; 13:800995. doi: 10.3389/fendo.2022.800995.
22. Kounatidis D, Vallianou NG, Karampela I. Anti-Diabetic Therapies and Cancer: From Bench to Bedside. Biomolecules. 2024ş 14(11):1479. doi.org/10.3390/biom14111479
23. Zamanian MY, Golmohammadi M, Yumashev A. Effects of metformin on cancers in experimental and clinical studies: Focusing on autophagy and AMPK/mTOR signaling pathways. Cell Biochem. Funct. 2024; 42(4):e4071. doi.org/10.1002/cbf.4071
24. Li G, Feng Y, Jia Y, Wang K. Metformin enhances T lymphocyte anti-tumor immunity by increasing the infiltration via vessel normalization. Eur. J. Pharmacol .2023; 944:175592. doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175592
25. Mao G, Zheng S, Li J, Liu X. Glipizide Combined with ANP Suppresses Breast Cancer Growth and Metastasis by Inhibiting Angiogenesis through VEGF/VEGFR2 Signaling. Anticancer Agents Med Chem. 2022; 22(9):1735-1741. doi: 10.2174/1871520621666210910085733.
26. Yang SL, Wang JJ, Chen M. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer: an In Vitro Study. Int J Med Sci. 2018; 15(3):228-237. doi: 10.7150/ijms.22408.
27. Sun M, Sun J, Sun W, Li X. Unveiling the anticancer effects of SGLT-2i: mechanisms and therapeutic potential. Front Pharmacol. 2024; 15:1369352. doi: 10.3389/fphar.2024.1369352.
28. Leitner BP, Siebel S, Akingbesote DN. Insulin and cancer: a tangled web. *Biochem J.* 2022; 479 (5): 583–607. doi.org/10.1042/BCJ20210134
29. Hua H, Kong Q, Yin J. Insulin-like growth factor receptor signaling in tumorigenesis and drug resistance: a challenge for cancer therapy. J Hematol Oncol. 2020; **13**:64. doi.org/10.1186/s13045-020-00904-3
30. Hollande C, Boussier J, Ziai J. Inhibition of the dipeptidyl peptidase DPP4 (CD26) reveals IL-33-dependent eosinophil-mediated control of tumor growth. Nat Immunol. 2019; 20(3):257-264. doi: 10.1038/s41590-019-0321-5.

31. Zhang X, Zhang L, Wang B. GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits the proliferation and migration of thyroid cancer cells. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2023; 69(14):221-225. doi: 10.14715/cmb/2023.69.14.37.
32. Marino P, Mininni M, Deiana G. Healthy Lifestyle and Cancer Risk: Modifiable Risk Factors to Prevent Cancer. Nutrients. 2023; 6(6):800. doi.org/10.3390/nu16060800
33. Sharman R, Harris Z, Ernst B. Lifestyle Factors and Cancer: A Narrative Review. Mayo Clinic Proceedings: Innov. Qual. Outcomes. 2024; 8(2):166-183. doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2024.01.004
34. Chorya H, Coloma HS, Cortiana V. The Potential of Lifestyle Medicine: Strategies to Optimize Health and Well-Being in Oncology Care with Dr. Amy Comander. Cancers. 2022; 15(22): 5323. doi.org/10.3390/cancers15225323

Capitolul 37.9. Bolile cronice netransmisibile – o provocare de sănătate publică

Nicolae Hâncu, Cornelia Bala

37.9.1. Introducere

Bolile cronice netransmisibile (BCN) reprezintă un concept cu mare valoare clinică și profilactică. El reunește principalele boli cronice asociate cu 80% din mortalitatea generală: bolile cardiovasculare, cancerele, diabetul zaharat, bolile respiratorii obstructive la care se adaugă sănătatea mintală. Între acestea există o certă conexiune etipopatogenetică, deoarece au în comun un stil de viață nesănătos. Prin optimizarea stilului de viață, se realizează profilaxia BCN, urmată de reducerea mortalității generale. Se consideră că obezitatea este „poarta" de intrare în BCN, iar stilul de viață sănătos reprezintă cheia care închide „poarta".[1,2]

Organizația Mondială a Sănătății (OMS)[1] raportează că în anul 2021 aproximativ 43 milioane de oameni au decedat din cauza BCN, din care 18 milioane la o vârstă sub 70 de ani. Cea mai mare parte din decese aparțin țărilor subdezvoltate sau în curs de dezvoltare.

Bolile cardiovasculare sunt asociate cu 19 milioane de decese, cancerele cu 10 milioane, bolile respiratorii obstructive cu 4 milioane, iar diabetul zaharat (inclusiv complicațiile sale renale) cu 2 milioane. Sănătatea mintală este asociată cu scăderea dramatică a calității vieții.

Cu siguranță, acestor cinci grupe de boli li se vor adaugă bolile hepatice asociate cu disfuncții metabolice, nefropatiile cronice, precum și osteoartropatiile cronice care afectează calitatea vieții prin diferitele grade de invaliditate.[2,3]

37.9.2. Etiopatogeneza

BCN sunt produse prin interacțiunea dintre stilul de viață nesănătos, factorii genetici, de mediu și dificultățile economico-financiare, inerente țărilor amintite.

- Principalii factori de risc aparțin stilului de viață nesănătos:
- Fumatul activ și cel pasiv, în toate formele de utilizare;
- Alimentația nesănătoasă care include excesul de calorii, sare, zahăr și grăsimi saturate/trans;
- Consumul de alcool, în special sub forma exceselor cronice;
- Activitatea fizică insuficientă.
- Factorii metabolici asociați cu BCN sunt:
- Hipertensiunea arterială;
- Supraponderea și obezitatea;
- Hiperglicemia în cadrul diabetului zaharat;
- Dislipidemiile, în special hipercolesterolemiile.
- Poluarea [*indoor* și *outdoor*] reprezintă cel mai important factor de mediu asociat cu BCN;
- Factorii socio-economici, ca parte a determinanților sociali ai sănătății, contribuie și ei la producerea BCN.

Interpretările etiopatogenetice cele mai recente, situează stilul de viață nesănătos în centrul mecanismelor de producere ale BCN. Conceptul are o valoare profilactică și terapeutică excepțională, având în vedere că, prin optimizarea stilului de viață, BCN pot fi prevenite, beneficiile fiind predictibile.[1,3,4]

37.9.3. Aspecte clinice

BCN sunt prezente în diferite forme de asociere, la bărbați și femei, de toate vârstele, realizând tablouri clinice de comorbidități extrem de variate, frecvent întâlnite în specialitatea noastră. Vom exemplifica pe cele mai importante.

- Diabezitatea este asocierea dintre diabet și obezitate (D-O);
- Sindromul cardio-reno-hepatic prezent la persoanele cu D-O. Se mai numește „sindromul cardio-reno-metabolic", asociat cu hepatopatiile dismetabolice;
- Sindromul metabolic (SM), compus din asocierea în grade variabile între: obezitatea abdominală, dislipidemia aterogenă (trigliceride crescute, HDL-colesterol scăzut, LDL-colesterol normal sau ușor crescut cu predominanța particulelor mici și dense), hipertensiuna arterială, disglicemia. Este corelat cu un grad înalt de risc cardiovascular și diabetogen.

Aceste agregări se însoțesc frecvent de perturbarea sănătății mintale, prezentă sub forma distresului, depresiei, disfuncției cognitive, anxietății, realizându-se tablouri clinice de o extraordinară complexitate. Interpretarea lor se face în cadrul conceptului care abordează omul din punct de vedere bio-medical și psihosocial. El este operant cu deosebire la persoanele cu diabet zaharat și obezitate.[5]

Un aspect deosebit de important al tabloului clinic este oferit de „traiectul" sau istoria naturală a BCN. Se cunosc multiple asocieri, care se agravează în timp. Vom exemplifica prin obezitatea infantilă, care, netratată, nu doar că se accentuează, dar, la adolescent, se asociază cu diabetul de tip 2, debutat precoce/timpuriu, iar la vârsta adultului aceasta devine o „comorbiditate complexă", caracterizată prin sindromul cardio-reno-hepatic asociat cu diferite forme de afectare mintală. Se adaugă și complicațiile microvasculare ale diabetului: neuropatia și retinopatia.[6,7]

Așa cum s-a menționat anterior, obezitatea este asociată cu toate bolile cuprinse în grupul BCN. Se consideră și este demonstrat că, în cazul unui tablou clinic cu comorbidități complexe asociate obezității, prin scăderea ponderală se obține controlul acestora. Dacă obezitatea nu este tratată cu succes, comorbiditățile se accentuează.[2]

37.9.4. Abordarea persoanelor cu BCN

Abordarea persoanelor cu BCN se face conform recomandărilor care vizează bolile cronice.[8]

- Screeningul, diagnosticul, evaluarea riscurilor, a stilului de viață și a condițiilor psihosociale;
- Stabilirea obiectivelor terapeutice, a priorităților și metodologiei de îngrijire;
- În cadrul fiecărei boli se va institui tratamentul specific care urmează metodologia generală: optimizarea stilului de viață (OSV), farmacoterapia, educația terapeutică, monitorizarea aderenței și a efectului terapeutic, evaluarea globală (programele TEME). Toate aceste măsuri trebuie să fie bazate pe evidențe, personalizat, adaptat condițiilor și posibilităților practice de realizare. Colaborarea va fi atât medicală/multidisciplinară, cât și cu psihologii, în cadrul „îngrijirii psihosociale". Aceasta este necesara la majoritatea pacienților cu BCN. În cadrul farmacoterapiei subliniem aportul deosebit adus de noile clase terapeutice: inhibitorii de SGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina) și agoniștii de receptori de GLP-1 cu indicații în tratamentul obezității (semaglutida 2,4 mg, tirzepatida 15 mg) care, în studii clinice randomizate, și confirmat în studii de viață reală, au demonstrat beneficii asupra insuficienței cardiace, bolii cronice de rinichi, evenimentelor cardio-vasculare majore, bolii hepatice asociate disfuncției metabolice, apneei în somn, patologiei articulare, care se adaugă beneficiilor demonstrate inițial ca terapii antihiperglicemiante și anti-obezitate.[9,10]

La persoanele cu comorbidități complexe (definite ca prezența concomitentă a >3 boli), evaluarea și deciziile se vor lua doar prin colaborări medicale și psihologice. Stabilirea priorităților este esențială.

37.9.5 Importanța profilactică a conceptului BCN; rolul screeningului și al optimizări stilului de viață

Importanta profilactică a BCN este rezultatul beneficiilor oferite de optimizarea stilului de viață care, aplicate timpuriu și corect, reduc semnificativ frecvența bolilor. Dispunem deci de o metoda sigură de prevenție.

Condiționarea succesului profilactic în BCN este dată de efectuarea unui screening permanent, sistematic și „în cascadă". Aceasta presupune ca depistarea unei boli să fie urmată de „căutarea" celorlalte din agregarea BCN.

Având în vedere rolul profilactic și terapeutic al optimizării stilului de viață, considerăm că este utilă prezentarea lui sintetică, aplicabilă la toate persoanele cu BCN la care este prezentă suprapondere/ obezitatea, dar și pentru prevenirea excesului ponderal.[8] Aici se regăsește conceptul „Alimentației Carpato-Danubiene", adică adaptarea pentru țara noastră a alimentației mediteraneene, cea care a dovedit cele mai ample beneficii asupra stării de sănătate fizice și mentale. În acest sens, există și recomandări recente pentru copii și adolescenți. [11]

Alimentația Carpato-Danubiană, similar celei mediteraneene, este o alimentație omnivoră, în care se recomandă consumul tuturor grupelor de alimente, de origine animală sau vegetală, dar predomină cele din urmă.[8] Acestea sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabelul 37.9.1. Principalele recomandări în alimentația carpato-danubiană

Grupă alimentară	
Legume	• De toate categoriile și culorile, în formă neprelucrată termic/mecanic pe cât posibil
Fructe	• Varietate cât mai mare, întregi/cu coajă dacă este posibil, nu în formă lichidă/semisolidă (sucuri, smoothie)
Cereale și produse cerealiere	• Pâinea, produsele de panificație, pastele, orezul integrale (de evitat formele rafinate); se vor evita produsele de patiserie
Lapte, iaurt, brânzeturi	• Cu cel mult 4-5% grăsime; de preferat formele fermentate (de exemplu, iaurturile naturale, kefirul, sana și brânzeturile maturate cu conținut redus de sare
Ouă	• Întregi sau doar albușul
Alimente bogate în proteine	• De origine animală (carnea slabă, de preferat albă, pește, fructe de mare) sau de origine vegetală (leguminoasele uscate- fasolea, lintea, mazărea, soia); se vor evita produsele procesate excesiv, cum sunt mezelurile, conservele sau afumăturile
Nuci, alune și semințe	• Cât mai variate, uscate sau prăjite, fără adaos de zahăr sau sare
Alimentele grase	• De regulă de origine animală (carne grasă, slănină, bacon, untură, jumări, smântână) vor fi evitate sau consumate rar și în cantități mici. Anumite grăsimi vegetale- untul de cocos, uleiul de palmier- sunt bogate în grăsimi saturate și nu sunt recomandate (nu sunt alimente din zona noastră geografică)
Uleiuri vegetale	• Măsline, porumb, floarea soarelui ,rapiță, toate în forma nerafinată.
Alimente dulci sau îndulcite cu zahăr sau fructoză	• Rar și în cantități mici; ciocolata dulce se va evita; cea neagră, amăruie (cacao peste 60%) poate fi consumată cu moderație
Băuturi	• Băutura recomandată este apa, cel puțin 2L/zi, de preferat minerală, gazoasă sau plată, sau cea de la dozator sau de la robinet dacă este sigură. Cafeaua, ceaiurile care conțin cofeină, precum și infuziile de plante (mușețel, mentă, tei, etc.) pot fi consumate după preferințe. Se vor evita băuturile dulci, îndulcite, carbogazoase sau nu. Consumul de alcool să fie

	moderat, cel mult 1-2 porții pe zi, de regulă la masă sau după masă și niciodată înlocuind apa, pentru potolirea setei.

Alimentele recomandate sunt cele cu origine în zona noastră geografică, deoarece sunt mai accesibile ca preț pentru o largă categorie de populație, crescând astfel adaptabilitatea și aderența la un model alimentar sustenabil din punct de vedere financiar. De asemenea, consumul acestora este mai sustenabil din punct de vedere al reducerii poluării și sănătății mediului (distanța mai mică de transport, ambalare mai simplă, pot fi consumate în stare proaspătă sau minim procesată). Nu sunt excluse alimentele originare din alte zone (mai ales cea mediteraneeană), dar acestea sunt accesibile pentru o categorie mai restrânsă din populație dat fiind prețurile mai mari.

La recomandările legate de modelul alimentar și de controlul caloric în funcție de necesarul individual, se adaugă recomandările de practicare a activității fizice regulate (aerobe și de rezistență), evitarea sedentarismului, oprirea consumului de substanțe nocive (alcool în exces, produse cu tutun, substanțe psihotrope), durata și calitatea corespunzătoare a somnului, coabitarea cu stresul și menținerea/recuperarea sănătății mintale, aderența la actul medical și la recomandări.[8]

37.9.6. Bolile cronice netransmisibile în România

Analiza epidemiologică a BCN la noi în țară confirmă trendul european în care se constată o prevalență îngrijorătoare și un trend în general ascendent.

Studiul ORO (Obesity in Romania) derulat de FRDNBM a arătat o prevalență a supraponderii și obezității de 31,1% și, respectiv, 21,3% în populația adultă, prevalența cea mai mare a obezității fiind de 41,6% la grupa de vârstă 60- 79 ani.[12]

Epidemiologia diabetului zaharat și a complicațiilor acestuia au fost în centrul preocupărilor Societății Române de Diabet, Nutriție, Boli metabolice prin studiile PREDATORR (PREvalence of DiAbeTes mellitus, prediabetes, overweight, Obesity, dyslipidemia, hyperuricemia and chronic kidney disease in Romania) derulat împreună cu Societatea Română de Nefrologie și MENTOR. Conform datelor din PREDATORR[13], în anul 2015, prevalența DZ era 11,6% (semnificativ mai mare decât numărul de pacienți înregistrați în Programul național de DZ), iar a prediabetului de 16,5%. În prezent, se desfășoară studiul PREDATORR Next, care va aduce date epidemiologice actualizate în ceea ce privește prevalența DZ în România. La pacienții diagnosticați cu DZ tip 2, studiul MENTOR[14] a arătat că 60% aveau HbA1c peste ținta de 7% și că 76,66% aveau cel puțin o complicație cronică.

În domeniul hipertensiunii arteriale, o contribuție deosebită la cunoașterea epidemiologiei a avut-o seria de analize din Study for the Evaluation of Prevalence of Hypertension and Cardiovascular Risk in Romania (SEPHAR) I-IV, care au arătat o creștere a prevalenței HTA în România până la 46% în 2020.[15]

În domeniul cancerului, Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) raportează pentru România[16] o incidență de 276,5 și o rată crescută de mortalitate- 132,5/100.000 locuitori, față de media globală de 196,9, respectiv, 91,7 rată de mortalitate.

Probabilitatea de mortalitate precoce prin BCN în România, conform NCD Data Portal[17], este de 22%, iar mortalitatea cauzată de BCN din mortalitatea totală este de 73%, din care de cauze cardiovasculare 44%, cancere 16%, boli pulmonare cronice 3%, diabet zaharat 1%.

BCN au o mare importanță în specialitatea noastră, unde se regăsesc diferite forme de agregare clinică la care se adaugă complicațiile specifice ale diabetului zaharat.

FRDNBM a intuit importanța BCN și a răspuns prompt, în anul 2015, la chemarea Organizației Mondiale a Sănătății și Organizației Națiunilor Unite care au demarat ample acțiuni de conștientizare și control a BCN prin inițierea „Congresului Național Bolile Cronice Netransmisibile “ care se desfășoară anual în luna februarie. Viziunea congresului este conștientizarea importanței BCN și a colaborării

interdisciplinare cardiologie-neurologie-oncologie-pneumologie-diabet și nutriție precum și colaborarea medico-psihologică, prin integrarea îngrijirii psiho-sociale în managementul clinic.

Inițiativele legate de implementarea unui stil de viață sănătos sunt în plină ascensiune, atât integrate specialităților medicale, cât și sub forma dezvoltării unei noi ramuri de „Medicina stilului de viață". În țara noastră funcționează deja câteva Centre de Medicina stilului de viață și sunt în derulare programe de învățământ postuniversitar în acest domeniu. O inițiativă foarte utilă este înființarea „Centrului Național de Competențe în Stilul de Viață Sănătos" printr-o colaborare UBB Cluj-Napoca și Academia Română[18] prin care se derulează deja activitățile de promovare ale optimizării stilului de viață, pregătind și „Strategia națională pentru stilul de viață sănătos".

În concluzie, specialitatea de diabet, nutriție, boli metabolice are un rol important în promovarea acțiunilor preventive și curative în contextul BCN, competențele din domeniul nutriției și bolilor metabolice fiind absolut necesare în accelerarea măsurilor de prevenție și control.

Bibliografie:

1. Operational manual on noncommunicable diseases in all-hazards emergency preparedness and response. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [Internet]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240102187.
2. EUROPEAN COMMISSION. Healthier Together. EU Non-Communicable
3. Diseases Initiative June 2022. [Internet]. Available from: https://health.ec.europa.eu/non-communicable-diseases/healthier-together-eu-non-communicable-diseases-initiative_en.
4. Mechanick J.I. Driver-Based Chronic Disease: A novel Paradigm for Lifestyle Medicine Targeting. In JI Mechanick, RFKushner (editori). Lifestyle Medicine. Springer Verlag 2025, p: 3-6.
5. Romeo S, Vidal-Puig A, Husain M, Ahima R, Arca M, Bhatt DL, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus. Clinical staging to guide management of metabolic disorders and their sequelae: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J. 2025 May 7:ehaf314. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf314. Epub ahead of print. Erratum in: Eur Heart J. 2025 Jun 13:ehaf431. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf431.
6. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al., on behalf of the American Diabetes Association. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023 Jan 1;46(Supple 1):S68-S96. doi: 10.2337/dc23-S005.
7. Luk A, Wild SH, Jones S, Anjana RM, Hivert MF, McCaffrey J, et al. Early-onset type 2 diabetes: the next major diabetes transition. Lancet. 2025 Jun 28;405(10497):2313-2326. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00830-X.
8. The Lancet Diabetes Endocrinology. Childhood obesity: prioritising a healthy start. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025 Jul;13(7):537. doi: 10.1016/S2213-8587(25)00169-X.
9. Hâncu N, Poiană C, Roman G, Bala C. Recomandări pentru îngrijirea persoanelor cu obezitate în România. [Internet] Available from https://frdnbm.ro/wp-content/uploads/2023/01/Recomandari-POB-full-text-ianuarie-2023-final.pdf. 2023
10. McLean P, Bennett J, "Trey" Woods E, Chandrasekhar S, Newman N, Mohammad Y et al. SGLT2 inhibitors across various patient populations in the era of precision medicine: the multidisciplinary team approach. npj Metab Health Dis 2025 July 1 3, 29 (2025). https://doi.org/10.1038/s44324-025-00068-z
11. Liu D, Chen Y. A New Era in Obesity Treatment: The Evolution of Antiobesity Medications (AOMs) Based on Clinical Trials. J Diabetes. 2025 Jun;17(6):e70115. doi: 10.1111/1753-0407.70115.

12. Casas R, Ruiz-León AM, Argente J, Alasalvar C, Bajoub A, Bertomeu I, et al. A New Mediterranean Lifestyle Pyramid for Children and Youth: A Critical Lifestyle Tool for Preventing Obesity and Associated Cardiometabolic Diseases in a Sustainable Context. Adv Nutr. 2025 Mar;16(3):100381. doi: 10.1016/j.advnut.2025.100381.
13. Roman G, Bala C, Creteanu G, Graur M, Morosanu M, Amorin P, Pîrcalaboiu L, Radulian G, Timar R, Achimas Cadariu A. Obesity and Health-Related Lifestyle Factors in the General Population in Romania: a Cross Sectional Study. Acta Endo (Buc) 2015 Jan;11(1): 64-72. doi: 10.4183/aeb.2015.64
14. Mota M, Popa SG, Mota E, Mitrea A, Catrinoiu D, Cheta DM, Guja C, Hancu N, Ionescu-Tirgoviste C, Lichiardopol R, Mihai BM, Popa AR, Zetu C, Bala CG, Roman G, Serafinceanu C, Serban V, Timar R, Veresiu IA, Vlad AR. Prevalence of diabetes mellitus and prediabetes in the adult Romanian population: PREDATORR study. J Diabetes. 2016 May;8(3):336-44. doi: 10.1111/1753-0407.12297.
15. Serafinceanu C, Elian V, Catrinoiu D, Guja C, Mihai B, Mota M, Roman G, Timar R. CLINICAL AND THERAPEUTIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN ROMANIA – MENTOR STUDY. RJDNMD [Internet]. 22Dec.2018 [cited 3Aug.2025];25(4):409-18. Available from: https://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/537
16. Dorobantu M, Cojocaru C, Stanciulescu L, Pop C, Bala C, Benedek T, Parepa I, Lighezan D, Darabont R, Darabantiu D, Mitu F, Gheorghita V, Scafa-Udriste A, Gheorghe-Fronea OF. Ups and downs of conducting a national representative survey on hypertension during pandemic time: main results of SEPHAR IV. J Hypertens. 2023 Aug 1;41(8):1271-1280. doi: 10.1097/HJH.0000000000003461. Epub 2023 May 9. PMID: 37195226.
17. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
18. NCD Data Portal. Romania. [Internet]. Available from: https://ncdportal.org/CountryProfile/GHE110/ROU#risk-factor3
19. Hâncu A, Roman G, Bala C, et al. Diabetes Care in Romania: A Lesson on the Central Role of Lifestyle Medicine. Am J Lifestyle Med. 2023 September;0(0). doi:10.1177/15598276231195572
20. National Center of Competences for a Healthy Lifestyle. [Internet]. Available from: https://healthylifestyle.research.ubbcluj.ro/

Secțiunea 38. Fiziopatologia și Clasificarea Dislipidemiilor

Capitolul 38.1. Metabolismul lipoproteinelor

Adina Braha, Romulus Timar

Lipidele sunt macromolecule organice, alcătuite în principal din carbon, oxigen și hidrogen, insolubile în apă, transportate în circulația sanguină în asociere cu proteine, sub formă de lipoproteine.[1] Principalele tipuri de lipide sunt triacilglicerolii (TAG) denumite și trigliceride (TG), fosfolipidele (FL) și sterolii. Acestea provin în mare parte din alimentație și doar un mic procent prin sinteză hepatică.[1,2]

Lipoproteinele sunt învelite la exterior de o membrană hidrofilă, alcătuită din colesterol liber, FL și apolipoproteine (Apo), iar centrul acestora este hidrofob, alcătuit din lipide non-polare, predominant TG și esteri de colesterol.[3]

În funcție de densitate, dimensiune, origine și compoziție, lipoproteinele se clasifică în:

- Chilomicroni;
- Lipoproteine cu densitate foarte redusă (VLDL);
- Lipoproteine cu densitate intermediară (IDL);
- Lipoproteine cu densitate redusă (LDL);
- Lipoproteine cu densitate crescută (HDL);
- Lp(a).

Chilomicronii sunt asamblați la nivelul mucoasei intestinale și conțin lipidele alimentare. Plasma bogată în chilomicroni are un aspect alb-lăptos. Aceștia transportă către țesuturile periferice majoritatea TG exogene (alimentare), colesterol, esteri de colesteril și vitamine liposolubile. Conțin 90-95% TG exogene, 1% colesterol și 2-4% esteri de colesteril, 2-6% FL și 1% proteine, respectiv Apo C, Apo B-48, Apo E, Apo A.[4,5]

VLDL sunt produși și secretați la nivel hepatic prin esterificarea acizilor grași (AG) cu lanț lung de atomi de carbon. Sunt compuși din 50-65% TG endogene, 4-7% colesterol și 8-14% esteri de colesteril, 12-16% FL și proteine, respectiv Apo B-100, Apo C, Apo E. [8]

IDL provin din VLDL sub acțiune lipoproteinlipazei (LPL) care scindează TG în AG și glicerol. Conțin 7-11% colesterol, 20-35% esteri de colesteril, 25-40% TG, 16-24% FL și proteine, respectiv Apo B-100 și Apo E.[8]

LDL se formează în plasmă din IDL după hidroliza TG sub acțiunea LPL și conțin, în principal, 6-15% colesterol, 34-35% esteri de colesteril, 22-26% FL, 4-6% TG și ~20% proteine, respectiv Apo B-100.[8]

HDL este sintetizat la nivel hepatic și intestinal, având rolul de a esterifica colesterolul liber și de a-l transporta de la țesuturile periferice spre ficat. Conține predominant proteine, FL 55%, colesterol 5%, esteri de colesteril 10-20% și TG 7%.[3,5–7,8]

În tabelul 38.1.1. sunt prezentate caracteristicile principale ale lipoproteinelor (LP).[8]

Tabel 38.1.1. Caracteristicile lipoproteinelor

LP	Densitate (g/mL)	Diametru (nm)	TG (%)	Esteri colesteril (%)	FL (%)	Colesterol (%)	Apo majore	Alte apo
Chilomicroni	<0.95	80–100	90–95	2–4	2–6	1	B-48	A-I, A-II, A-IV, A-V
VLDL	0.95–1.006	30–80	50–65	8–14	12–16	4–7	B-100	A-I, C-II, C-III, E, A-V
IDL	1.006–1.019	25–30	25–40	20–35	16–24	7–11	B-100	C-II, C-III, E

LDL	1.019–1.063	20–25	4–6	34–35	22–26	6–15	B-100	
HDL	1.063–1.210	8–13	7	10–20	55	5	A-I	A-II, C-III, E, M
Lp(a)	1.006–1.125	25–30	4–8	35–46	17–24	6–9	Apo(a)	B-100

LP= lipoproteine; VLDL= lipoproteine cu densitate foarte redusă; TG= trigliceride; C=colesterol; FL= fosfolipide; P= proteine; Apo= apolipoproteine.

Lp(a) are o structură identică cu cea a LDL, dar conține în plus Apo(a) sintetizată în ficat care se leagă covalent de Apo B-100.[9] Gena LPA este localizata pe cromozomul 6q25.3–q26. Dimensiunea particulelor de Lp(a) variază considerabil în funcție de dimensiunile Apo (a). Persoanele cu Apo (a) cu greutate moleculară mică tind să aibă niveluri mai crescute de Lp (a), în timp ce persoanele cu Apo (a) cu greutate moleculară mare tind să aibă niveluri mai scăzute.[10] Apo (a) este un inhibitor al fibrinolizei și crește absorbția lipoproteinelor de către macrofage, ceea ce explică riscul crescut de ateroscleroză la persoanele cu valori crescute de Apo (a).[11] În plus, Lp(a) este principalul purtător de lipoproteine al FL oxidate, ceea ce ar putea crește, de asemenea, riscul de ateroscleroză.[12]

Apo sunt proteine situate la suprafața lipoproteinelor, îndeplinind mai multe roluri importante în metabolismul lipidic: rol structural, cofactor (activator sau inhibitor) al enzimelor plasmatice ce intervin în metabolismul lipidic, liganzi ai lipoproteinelor pe receptorii specifici. Ele sunt denumite printr-o literă a alfabetului (A, B, C, D, E), urmată de o cifră romană sau arabă. Clasificarea acestora și rolul lor în metabolismul lipidic sunt explicate în Tabelul 38.1.2.[5]

Tabel 38.1.2. Tipuri de Apo și caracteristicile acestora

Apo	Surse	Asociere lipoproteine	Rol
Apo A-I[13]	Ficat, intestin	HDL, chilomicroni	Structural pentru HDL, activează LCAT
Apo A-II[14]	Ficat	HDL, chilomicroni	Structural pentru HDL, activează lipaza hepatică
Apo A-IV[15]	Intestin	HDL, chilomicroni	Necunoscut
Apo A-V[16]	Ficat	VLDL, HDL, chilomicroni	Stimulează lipoliza TG mediată de LPL
Apo B-48[17]	Intestin	Chilomicroni	Structural pentru chilomicroni
Apo B-100[18]	Ficat	VLDL, IDL, LDL, Lp(a)	Structural, ligand pentru receptorul LDL
Apo C-I	Ficat	Chilomicroni, VLDL, HDL	Activează LCAT
Apo C-II[19]	Ficat	Chilomicroni, VLDL, HDL	Cofactor pentru LPL
Apo C-III[20]	Ficat	Chilomicroni, VLDL, HDL	Inhibă LPL și absorbția lipoproteinelor
Apo E[21]	Ficat	Remnanți de chilomicroni, IDL, HDL	Ligand pentru receptorul LDL
Apo (a)[22]	Ficat	Lp (a)	Inhibă activarea plasminogenului

Apo= apolipoproteine; HDL= lipoproteine cu densitate crescută; IDL= lipoproteine cu densitate intermediară; VLDL= lipoproteine cu densitate foarte scăzută; LDL= lipoproteine cu densitate scăzută; LCAT= lecitină-colesterol-aciltransferază; LPL= lipoproteinlipază; TG= trigliceride; Lp(a)= lipoproteina(a).

Metabolismul lipoproteinelor (LP) cuprinde trei căi interdependente:

- transportul lipidelor exogene sau alimentare;
- transportul lipidelor endogene sau hepatice;
- transportul revers al colesterolului.

Afectarea uneia dintre căi va afecta funcția și producția celorlalte (Figura 38.1.3.).

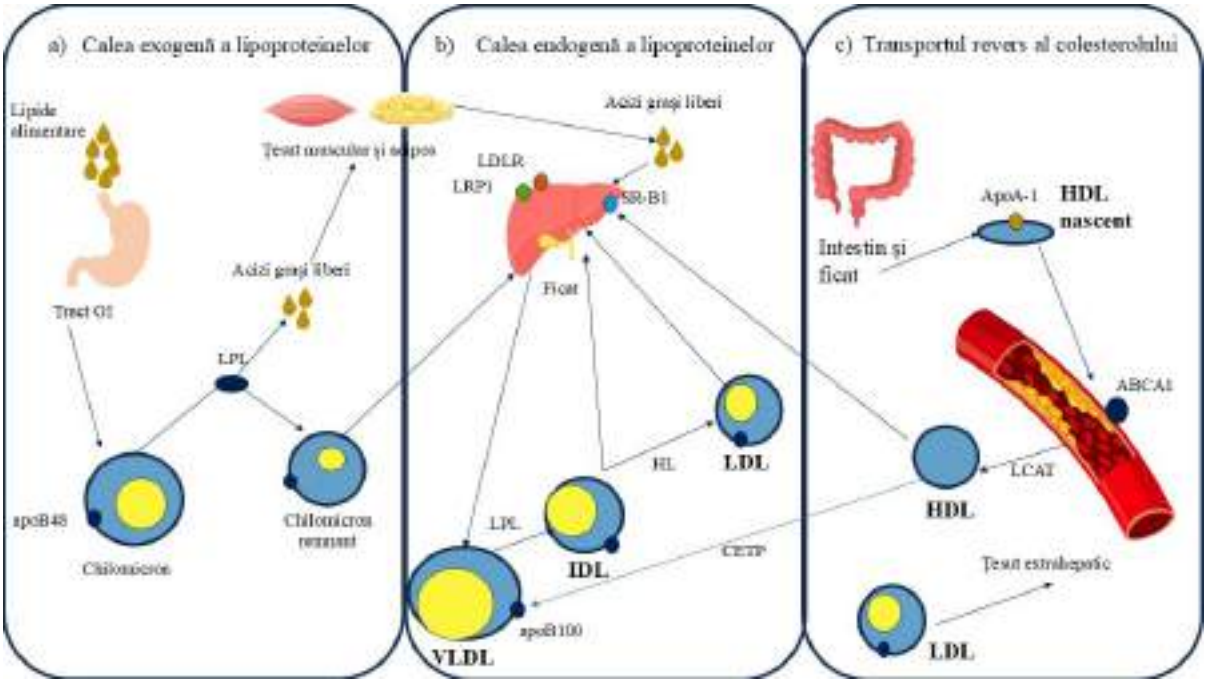


Figura 38.1.3. Metabolismul lipidic a) calea exogenă a LP, b) calea endogenă a LP, c) transportul revers al colesterolului

38.1.1. Calea exogenă

38.1.1.1. Digestia și absorbția lipidelor

Majoritatea lipidelor alimentare sunt reprezentate de TAG, colesterol și FL. Digestia lipidelor începe în cavitatea bucală sub acțiunea lipazei linguale și continuă în stomac sub acțiunea lipazei gastrice care descompune TG în digliceride și AG. La nivelul intestinului subțire, are loc emulsionarea lipidelor (suspendarea acestora în particule mici, foarte fine, în mediul apos al organismului) sub acțiunea sărurilor biliare, pentru ca lipaza pancreatică să descompună lipidele în AG și monogliceride.[23] Acizii biliari au mai multe roluri: emulsionează lipidele, facilitează absorbția vitaminelor hidrofobe, cresc acțiunea lipazei pancreatice, stimulează motilitatea intestinală și mențin colesterolul sub formă de micelii.[24]

După emulsionarea lipidelor, are loc hidrolizarea lor de către lipaza pancreatică și intestinală. TAG, componenta principală a lipidelor alimentare (aproximativ 100 g/zi), sunt hidrolizați (în poziția 1 și 3) în acizi grași (AG) și glicerol. Lipaza pancreatică este secretată împreună cu o proteină (colipază) și bicarbonat. Colipaza leagă atât lipidele alimentare, cât și lipaza favorizând acțiunea ei. Alături de lipază, pancreasul secretă și alte hidrolaze specifice cum sunt esteraza și fosfolipaza, care hidrolizează FL.[25]

În timp ce AG din intestin provin în mare parte din aportul alimentar, colesterolul din lumenul intestinal este derivat în principal din bilă (aproximativ 800-1200 mg de colesterol din bilă, față de 200-500 mg din dietă). Sterolii vegetali reprezintă aproximativ 25% din aportul alimentar de steroli (aproximativ 100-150 mg/zi).[26]

Acizii grași liberi (AGL) și monoacilglicerolul (MGA) împreună cu colesterolul, sterolii vegetali și vitaminele liposolubile formează micelii minuscule, sub forma unor picături foarte fine, mai mici decât cele rezultate în urma emulsionării biliare. După formarea miceliilor, simple sau complexe, are loc absorbția lor la nivelul mucoasei intestinale.[27]

Calea de absorbție a AGL în enterocitele intestinale nu este suficient elucidată, însă se consideră că atât difuzia pasivă, cât și transportul prin intermediul transportorilor specifici contribuie la acest proces. Printre principalii transportori specifici identificați se numără receptorul *scavenger CD36* (SR-

B2), receptorul *scavenger B1* (SR-B1), membri ai familiei receptorilor CD36, precum și FATP4 (proteina 4 de transport al AG).[28]

Absorbția colesterolului și a sterolilor vegetali din lumenul intestinal în enterocite este facilitată de un transportor de steroli, proteina *Niemann-Pick C1-like* 1 (NPC1L1).[29] Dacă nivelul de colesterol extracelular este crescut, acesta este încorporat în membrana celulară și este detectat de NPC1L1, care internalizează prin endocitoză colesterolul prin interacțiunea cu complexul AP2-clatrină (*assembly polypeptide 2*).[30,31]AP2 este cel mai frecvent adaptator și are rol esențial în endocitoza mediată de clatrină. Ezetimibul, un medicament care inhibă absorbția intestinală a colesterolului și a sterolilor vegetali, se leagă de NPC1L1 și îi inhibă activitatea. Odată ajunși în celula intestinală, colesterolul și sterolii vegetali pot fi transportați înapoi în lumenul intestinal, un proces mediat de ABCG5 și ABCG8 (familia de proteine transportoare care utilizează energia adenozin-trifosfat (ATP) pentru a transporta sterolii prin membranele celulare) sau sunt convertiți în esteri de sterol prin intermediul acil-CoA colesterol acil transferazei (ACAT), care atașează un AG la sterol.[32]

Sterolii vegetali, comparativ cu colesterolul, reprezintă substraturi cu eficiență scăzută pentru enzima ACAT, ceea ce conduce la o formare suboptimală a esterilor de sterol vegetal, spre deosebire de esterii de colesterol. La om, mai puțin de 5% din sterolii vegetali din alimentație sunt absorbiți, iar majoritatea acestora sunt exportați din celulele intestinale prin intermediul proteinelor ABCG5 și ABCG8, care sunt foarte eficienți în efluxul sterolilor vegetali din celula intestinală în lumenul intestinal. Astfel, ABCG5 și ABCG8, împreună cu ACAT, servesc drept "paznici" ai absorbției sterolilor și joacă, de asemenea, un rol important în determinarea eficienței absorbției colesterolului (oamenii absorb de obicei doar aproximativ 50% din colesterolul alimentar, cu un interval de 25-75%).[33]

38.1.1.2. Formarea chilomicronilor

La nivelul enterocitului, AG absorbiți și MGA sunt utilizați pentru a sintetiza TG. Enzimele-cheie necesare pentru sinteza TG sunt monoacilglicerol aciltransferaza (MGAT) și diacilglicerol transferaza (DGAT). Majoritatea colesterolului absorbit de intestin este esterificat în esteri de colesterol sub acțiunea ACAT. Din punct de vedere terapeutic, sunt în dezvoltare inhibitori ai MGAT și DGAT.[34]

La nivelul reticulului endoplasmatic, TG și esterii de colesterol sunt asamblați în chilomicroni. Chilomicronii reprezintă LP de mari dimensiuni, caracterizate printr-o concentrație semnificativă de TG exogene, care sunt sintetizate în intestin. Aceste particule joacă un rol esențial în transportul TG alimentare și al colesterolului către țesuturile periferice și ficat. Compoziția chilomicronilor include o varietate de Apo, printre care se numără A-I, A-II, A-IV, A-V, B-48, C-II, C-III și E. Dintre acestea, Apo B-48 îndeplinește funcția de proteină structurală principală, fiecare chilomicron conținând o singură moleculă de Apo B-48. Dimensiunea și compoziția chilomicronilor care se formează în intestin sunt influențate de cantitatea și tipul de lipide care sunt ingerate și absorbite, evidențiind astfel legătura strânsă dintre dieta individuală și metabolismul lipidic. Absorbția crescută a lipidelor are ca rezultat chilomicroni mai mari. Formarea chilomicronilor în reticulul endoplasmatic necesită sinteza Apo B-48 de către celula intestinală.[35,36]

În figura 38.1.5. este ilustrată formarea chilomicronilor.

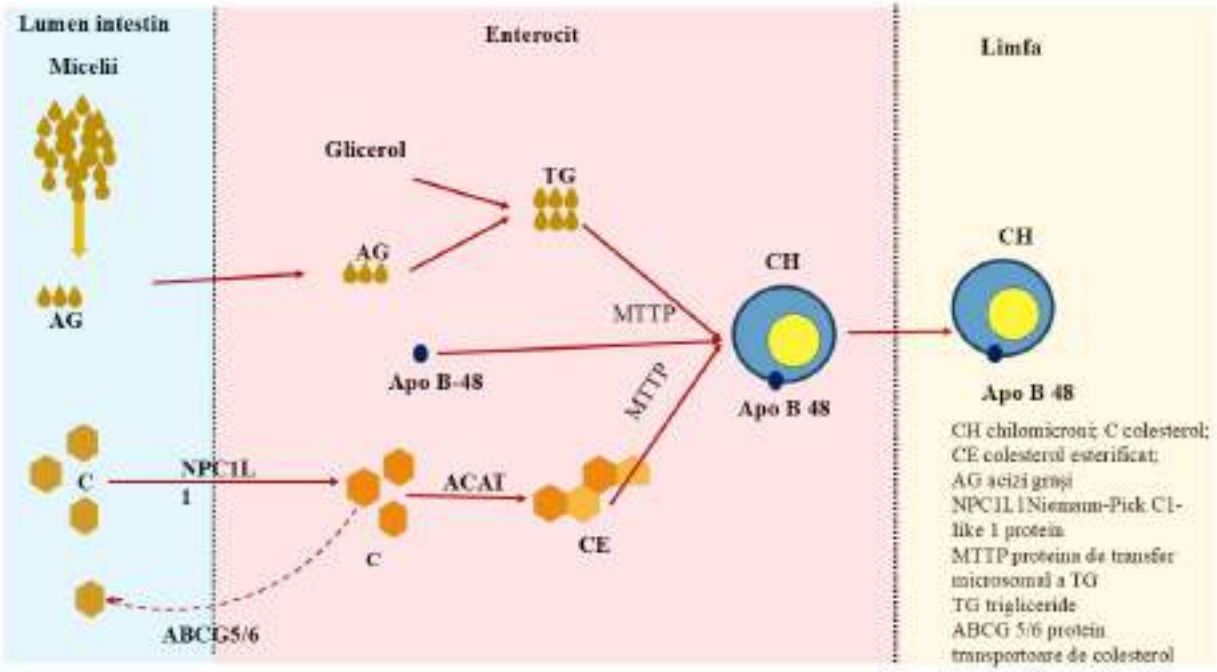


Figura 38.1.5. Formarea chilomicronilor

Proteina de transfer microzomal a TG (MTTP) este necesară pentru transportul lipidelor din reticulul endoplasmatic către Apo B-48. Absența MTTP duce la incapacitatea de a forma chilomicroni (abetalipoproteinemie).[37]

Lomitapida inhibă funcția MTTP atât la nivel intestinal, cât și la nivel hepatic și este utilizată pentru a trata pacienții cu hipercolesterolemie familială (HF) homozigotă (Ho).[38]

Trebuie menționat că de la nivelul enterocitului, AG cu lanț scurt sunt direct absorbiți de capilarele sanguine din vilozități și trec în circulația portală.[39]

De la nivelul enterocitului, chilomicronii sunt eliberați prin exocitoză în circulația limfatică și, ulterior, prin canalul toracic în circulația sistemică. Chilomicronii apar în circulație la 1-2 h după o masă bogată în lipide și persistă mai multe ore. Trebuie menționat faptul că acești chilomicroni nu ajung direct la ficat prin circulația portală, ci prin intermediul circulației sistemice, acest lucru facilitând transportul nutrienților conținuți în chilomicroni către țesutul muscular și adipos.[39]

La nivelul țesutului adipos și muscular are loc sinteza lipoproteinlipazei (LPL), nivel la care factorul de maturare al lipazei 1 are un rol cheie în stabilizarea și mișcarea LPL din celulele musculare și adipocite la suprafața celulelor endoteliale capilare.[39]

Activarea LPL de către Apo C-II de la nivelul chilomicronilor, duce la hidroliza TG transportate în chilomicroni, rezultând AGL și glicerol, care pot fi preluați de celulele musculare și adipocitele adiacente, fie pentru producerea de energie, fie pentru stocarea acesteia sub formă de TG, de unde pot fi eliberate la nevoie. Proteinele de transport ale AG (FATP) și CD36 facilitează absorbția AG în adipocite și în celule musculare. O parte dintre AGL eliberați din chilomicroni se leagă de albumină și pot fi transportați în alte țesuturi. Mutațiile cu pierdere de funcție a LPL, Apo C-II sau factorului de maturare a lipazei 1, pot duce la hipertrigliceridemie marcată (sindromul chilomicronemiei familiale).[40,41]

Există și proteine care inhibă activitatea LPL. Astfel, Apo C-III inhibă activitatea LPL, iar mutațiile cu pierdere de funcție în această genă a Apo-CIII sunt asociate cu creșteri ale activității LPL și scăderi ale nivelului plasmatic de TG. În mod similar, *angiopoetin-like (*ANGPTL) 3 și 4 pot să scadă

activitatea LPL. Mutațiile, urmate de pierderea funcției acestor proteine, sunt asociate cu scăderea nivelului de TG plasmatice (fapt de interes terapeutic).[42]

Exprimarea activității LPL de către celulele musculare și adipoase este reglată de hormoni, în special insulină, starea nutrițională și statusul inflamator.[43]

Hidroliza TG transportate în chilomicroni are ca rezultat o scădere semnificativă a dimensiunii acestor particule, ceea ce duce la formarea de *resturi de chilomicroni (remnanți)*. Remnanții de chilomicroni au un conținut mai ridicat în colesterol și sunt pro-aterogeni.[36] Pe măsură ce aceste particule scad în dimensiune, FL, Apo A și Apo C de pe suprafața lor sunt transferate către alte LP, în principal HDL. Transferul Apo C-II de la chilomicroni la HDL va determina scăderea funcției LPL.

Remnanții de chilomicroni sunt captați din circulație de către ficat.[44] Apo E de pe remnanții de chilomicroni se leagă de receptorul LDL și de alți receptori hepatici, iar întreaga particulă este preluată de hepatocite. Apo E este esențială pentru acest proces, iar mutațiile Apo E (de exemplu, homozigoția pentru izoforma Apo E2) pot duce la scăderea clearance-ului chilomicronilor și la creșteri ale nivelului plasmatic de colesterol și TG (disbetalipoproteinemie familială).[44–46]

Remnanții de chilomicroni pătrund în hepatocit prin endocitoză. După endocitoză, veziculele obținute fuzionează cu lizozomii. Ulterior are loc degradarea remnanților de chilomicroni de către enzimele lizozomale cu producție de AG, glicerol, aminoacizi, colesterol și fosfat care pot fi reutilizați de celulă.[47]

În figura 38.1.6. prezentăm metabolismul chilomicronilor.

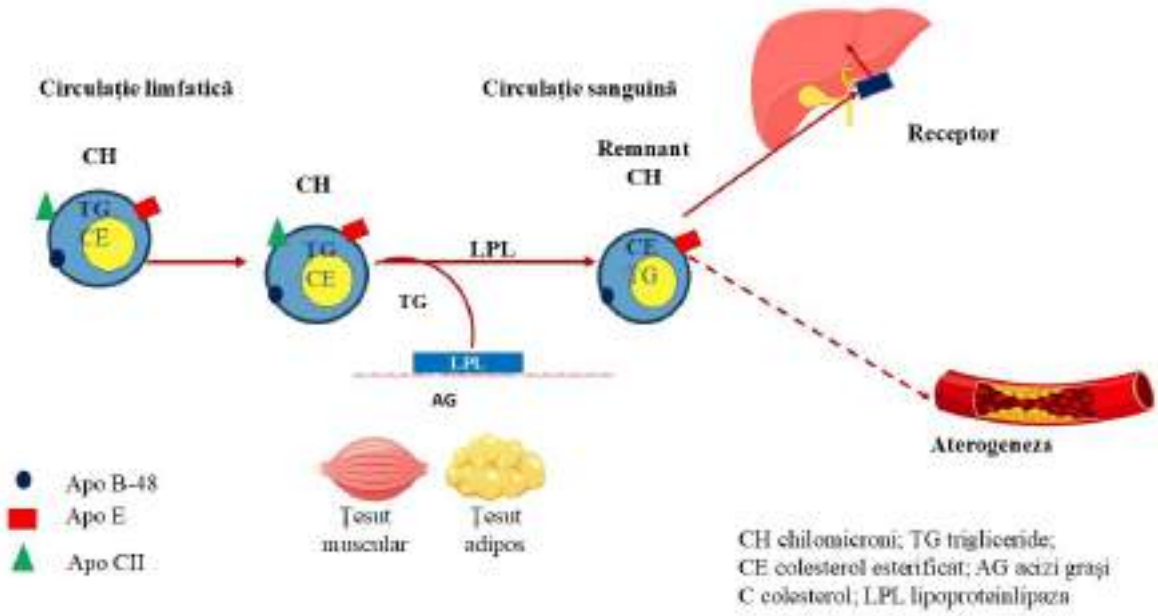


Figura 38.1.6. Metabolismul chilomicronilor

Calea lipoproteică exogenă are ca rezultat transferul eficient al AG alimentari către țesutul muscular și adipos pentru utilizarea și stocarea energiei. Colesterolul este transportat la ficat, unde poate fi utilizat pentru formarea de VLDL, acizi biliari sau este eliberat înapoi în intestin prin bilă. La persoanele sănătoase, această cale poate gestiona cantități mari de lipide (75-80 g/zi) fără a duce la creșteri marcate ale nivelului plasmatic de TG postalimentare.[13]

38.1.2. Calea endogenă

Calea endogenă a metabolismului LP cuprinde transferul TG sintetizate în ficat către țesutul muscular și adipos, precum și transportul colesterolului din ficat către țesuturile periferice.[2]

38.1.2.1. Sinteza TG

La nivel hepatic are loc sinteza TG pornind de la AG și glicerol. Sinteza TG în ficat este controlată de cantitatea de AG disponibili. Principalele surse de AG sunt:

a. sinteza de novo a AG;
b. absorbția hepatică a LP bogate în TG;
c. fluxul de AG din țesutul adipos către ficat, în special în condiții de insulinorezistență (IR).

38.1.2.2. Sinteza colesterolului

Tot la nivel hepatic este sintetizat colesterolul, care poate avea și origine exogenă. Sinteza colesterolului, prezentată în figura 38.1.8., are loc în citoplasma celulei hepatice cu ajutorul unor enzime. Prima etapă a biosintezei colesterolului implică condensarea a 2 molecule de acetil-CoA pentru a forma acetoacetil-CoA. Acetil-CoA este transportată din mitocondrii în citoplasma celulei sub formă de citrat. Când acetil-CoA se află în citoplasmă, adenozin trifosfat-citrat-liaza (ACL), o enzimă dependentă de magneziu, eliberează acetil-CoA din citrat. Ulterior, o enzimă citosolică, HMG-CoA sintetază, adaugă o a treia moleculă de acetil-CoA la acetoacetil-CoA, formând un compus cu 6 atomi de carbon numit 3-hidroxi-3-metil glutaril coenzima A (HMG-CoA). HMG-CoA reductază, o enzimă reglatoare din reticulul endoplasmatic neted, catalizează următoarea etapă, care reduce HMG-CoA la mevalonat. Sinteza mevalonatului este etapa-cheie în sinteza colesterolului. O serie de reacții transformă mevalonatul în 3-izopentenil pirofosfat, farnesil pirofosfat, scualen și lanosterol. Lanosterolul trece apoi printr-un alt proces în 19 etape, asociat reticulului endoplasmatic, pentru a sintetiza în final colesterolul. Etapa finală este catalizată de 7-dehidrocolesterol reductază, care transformă 7-dehidrocolesterolul în colesterol final. Unele medicamente intervin scăzând sinteza colesterolului hepatic prin inhibarea unor enzime cheie implicate în această sinteză, statinele care blochează HMG-CoA reductaza și acidul bempedoic care blochează ACL.[48,49]

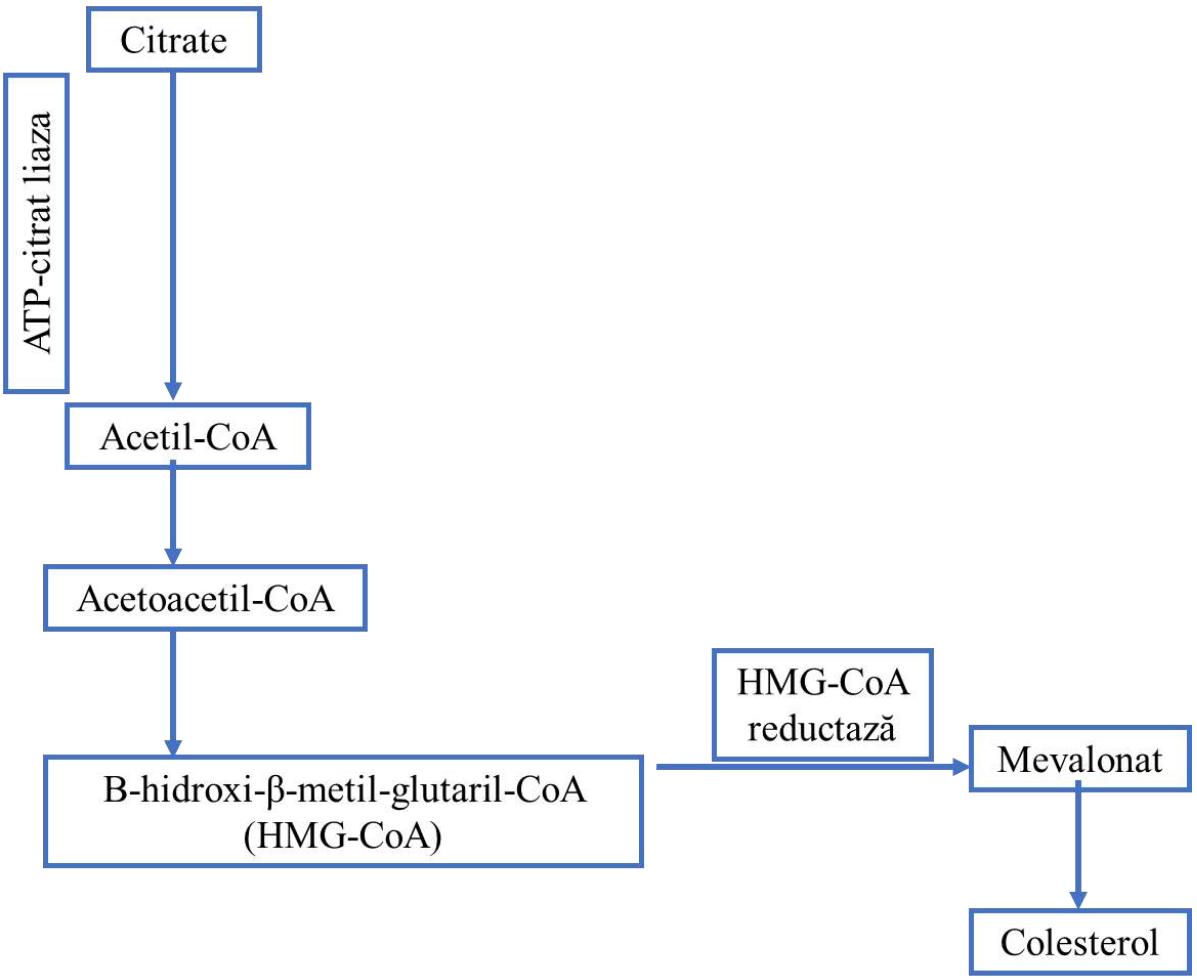


Figura 38.1.8. Sinteza hepatică a colesterolului

38.1.2.3. Formarea VLDL

TG nou formate, alături de esterii de colesterol (colesterol liber combinat cu un AG) sunt transferați la nivel hepatic spre reticulul endoplasmatic, unde, alături de Apo B-100 nou sintetizată, formează VLDL. Acest transfer este mediat, la fel ca în intestin, cu ajutorul MTTP. În structura VLDL intră Apo B-100 (proteina structurală centrală), C-I, C-II, C-III și E. Rata de formare a VLDL este influențată în principal de sinteza TG și mai puțin de rata de sinteză a Apo B-100. Se consideră că nivelul de sinteză al TG endogene determină dacă Apo B-100 este secretată sau degradată.

Dimensiunea particulelor VLDL poate varia în funcție de cantitatea de TG transportate în fiecare particulă. Dacă producția de TG în ficat este crescută, particulele VLDL secretate sunt de dimensiuni mari. Cu toate acestea, particulele VLDL sunt mai mici decât chilomicronii.[50,51]

Diabetul zaharat (DZ), obezitatea abdominală și sindromul metabolic sunt cauze frecvente ale creșterii nivelului de TG hepatice și ale secreției crescute de VLDL, în special din cauza IR cu creșterea disponibilității de AG spre ficat.[52]

Unele mutații cu pierdere de funcție fie a Apo B-100, fie a MTTP, duc la incapacitatea de a produce VLDL și la scăderi marcate ale nivelului plasmatic de TG și colesterol, cum se întâlnește în hipobetalipoproteinemia familială sau abetalipoproteinemie.[53,54] Terapeutic pot fi utilizate molecule care blochează sinteza Apo B-100 (oligonucleotide antisens - mipomersenul) sau inhibitori ai MTTP (lomitapidul) în HFHo.

38.1.2.4. Metabolismul VLDL

VLDL ajunse în circulație sunt transportate spre țesuturile periferice, iar sub acțiunea LPL are loc hidroliza TG din VLDL cu eliberare de AG și glicerol. La nivelul țesuturilor țintă, AG și glicerolul sunt fie utilizați ca sursă de energie (glicerolul este metabolizat prin reacțiile finale ale glicolizei urmată de ciclul Krebs, iar AG sunt β-oxidați cu formare de ATP la nivel mitocondrial), fie depozitați sub formă de TG. Acest proces este foarte similar cu cel descris anterior pentru chilomicroni, existând o concurență între metabolismul chilomicronilor și VLDL. Nivelul ridicat de chilomicroni poate inhiba eliminarea și metabolizarea VLDL.

Hidroliza TG din VLDL are ca rezultat formarea de resturi VLDL (LP cu densitate intermediară) denumite **IDL**. Aceste particule IDL sunt relativ bogate în esteri de colesterol și primesc Apo E din particulele HDL. Particule IDL pot fi eliminate din circulație de către ficat prin legarea Apo E la receptorii LDL și LRP (*LDL Receptor Related Protein 1*). Doar aproximativ 50% din IDL sunt eliminate pe această cale.[5,55]

TG rămase în particulele IDL sunt ulterior hidrolizate de lipaza hepatică, ceea ce duce la o scădere suplimentară a conținutului de TG ducând la formarea de **LDL**. Aceste particule LDL conțin predominant esteri ai colesterolului și Apo B-100. Astfel, LDL este un produs al metabolismului VLDL. Intervențiile terapeutice care vizează metabolismul VLDL sunt de viitor.[56]

În figura 38.1.9. este schematizat metabolismul VLDL, IDL, LDL.

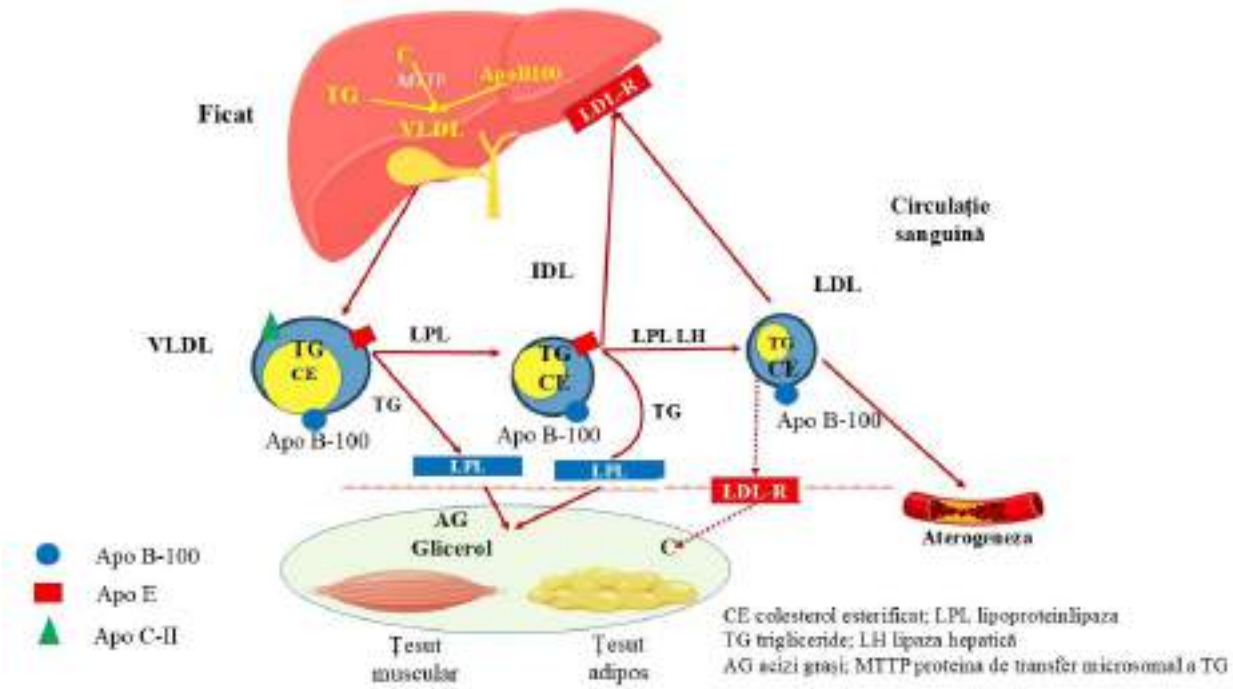


Figura 38.1.9. Metabolismul VLDL, IDL, LDL

38.1.2.5. Metabolismul LDL

Nivelurile de LDL plasmatic sunt determinate de rata de producție de LDL și de rata de eliminare a LDL, ambele fiind reglate de numărul de receptori LDL din ficat.[57]

Rata de formare a LDL din VLDL și IDL este parțial determinată de activitatea receptorilor LDL hepatici. O activitate crescută a receptorilor LDL este urmată de o creștere a captării de IDL, fapt ce determină o scădere a producției de LDL. În schimb, o scădere a activității receptorilor de LDL va fi urmată de scăderea captării IDL, fapt ce va determina creșterea formării de LDL.[57]

Rata de eliminare a LDL este determinată și ea de numărul și activitatea receptorilor LDL. Aproximativ 70% din LDL circulant este eliminat prin endocitoză mediată de receptorii LDL

hepatocitari, restul fiind preluat de țesuturile extrahepatice. O creștere a numărului de receptori LDL hepatici crește eliminarea LDL, ducând la o scădere a nivelurilor plasmatice de LDL. În schimb, o scădere a numărului și a acțiunii receptorilor LDL hepatici, cum este în HF (hipercolesterolemie familială), scade eliminarea LDL, ducând la o creștere a nivelului plasmatic de LDL. Multe dintre medicamentele utilizate pentru scăderea nivelului plasmatic de LDL, cum ar fi statinele, ezetimibul, inhibitorii PCSK9 și acidul bempedoic, scad nivelurile plasmatice de LDL prin creșterea numărului de receptori hepatici de LDL.[57]

Nivelul receptorilor de LDL din ficat este reglat în principal de conținutul de colesterol din hepatocit. Pe măsură ce nivelul de colesterol din celulă scade, SREBP (*sterol regulatory element binding proteins*) inactive sunt transportate de la nivelul reticulului endoplasmatic la nivelul aparatului Golgi, unde sub acțiunea proteazelor devin SREBP-uri active. SREB-urile active sunt factori de transcripție ce mediază expresia receptorilor de LDL și a genelor cheie implicate în metabolismul colesterolului și AG. Aceste SREBP-uri active vor determina la nivel nuclear stimularea transcripției receptorului de LDL și a enzimelor necesare pentru sinteza colesterolului, inclusiv HMG-CoA reductază, enzima limitatoare de viteză în sinteza colesterolului.[58]

Dacă nivelul de colesterol din celulă este crescut, atunci SREBP-urile rămân în reticulul endoplasmatic într-o formă inactivă și nu stimulează sinteza receptorilor de LDL.[59]

Prin aceste mecanisme multiple celula poate detecta concentrația colesterolului și poate autoregla activitatea receptorului LDL. Dacă acest conținut de colesterol al celulei este scăzut, activitatea receptorului LDL crește pentru a permite o preluare crescută a colesterolului. În schimb, dacă acest conținut de colesterol al celulei este crescut, activitatea receptorului LDL scade, iar preluarea LDL de către celulă este diminuată.

Statinele și acidul bempedoic care scad sinteza de colesterol la nivel hepatic prin blocarea unor enzime implicate în sinteza colesterolului, HMGCo-A reductaza și, respectiv, ATP-citrat liaza, scad nivelul de colesterol hepatic, fapt ce determină creșterea numărului receptorilor LDL cu o captare crescută a LDL urmată de scăderea nivelului plasmatic de LDL.[60,61]

Receptorul LDL este degradat în lizozomi de către PCSK9, o proteină secretată hepatic care se leagă de receptorul LDL. Mutațiile cu pierderea funcției PCSK9 și medicamentele care inhibă PCSK9 (anticorpi monoclonali cum sunt alirocumabul sau evolucumabul) sau medicamente care blochează sinteza PCSK9 (siRNA-inclisiranul) duc la scăderea degradării lizozomale a receptorului de LDL, cu creșterea numărului de receptori și scăderea nivelului de LDL. Mutațiile care determină hiperfuncția PCSK9 duc la scăderea activității receptorilor LDL și la creșteri ale nivelului de LDL.[62,63]

38.1.3. Metabolismul HDL și transportul revers al colesterolului

Funcția principală a HDL este transportul colesterolului din țesuturile periferice către ficat, jucând un rol important în biodistribuția lipidelor.[64]

HDL are proprietăți antiaterogene și antiinflamatorii, datorită preluării colesterolului stocat în celulele spumoase ale plăcilor aterosclerotice și transportul acestuia spre ficat. Astfel, apare o reducere a dimensiunii plăcii și a inflamației asociate, cu stabilizarea plăcii de aterom.[65]

38.1.3.1. Sinteza HDL

Sinteza HDL are loc în ficat și intestin. Prima etapă a sintezei HDL implică producerea principalelor sale Apo structurale, Apo A-I. Apo A-I este proteina structurală a HDL care primește colesterol și FL de la enterocite și hepatocite prin intermediul transportorului ABCA1 (ATP-binding cassette transporter A1), denumit și proteina de reglare a efluxului de colesterol, formând pre-beta HDL discoidal (nascent sau imatur). ABCA1 este un transportor care reglează homeostazia colesterolului celular și a FL. Persoanele cu mutații care duc la pierdere a funcției în ABCA1 nu reușesc să asocieze

colesterolul și FL la Apo A-I nou secretată, ceea ce duce la catabolismul rapid al Apo A-I și la nivel foarte scăzut de HDL, aspect observat în boala Tangiers.[66]

În circulație, HDL primește colesterol liber și FL din țesuturile periferice, chilomicroni și VLDL.[67,68]

Sinteza și metabolismul HDL este schematizată în figura 38.1.11.

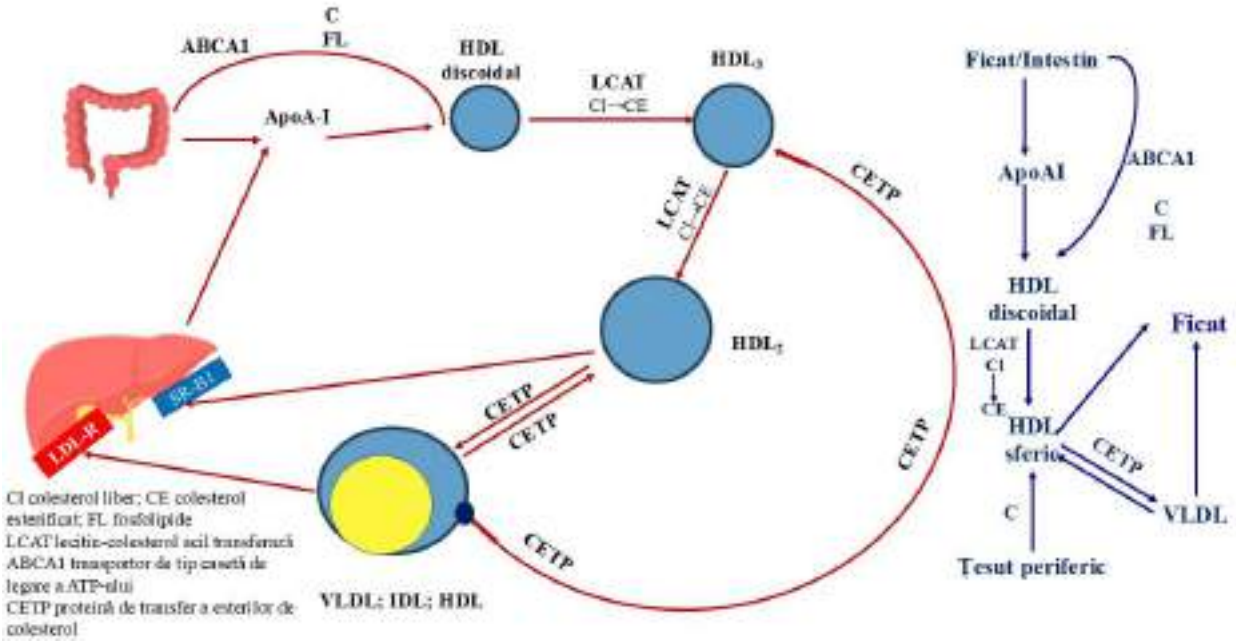


Figura 38.1.11. Sinteza și metabolismul HDL

38.1.3.2. Esterificarea colesterolului din HDL

LCAT (*lecithin cholesterol acyltransferase*), o enzimă asociată cu HDL, catalizează transferul AG din FL la colesterolul liber, rezultând formarea de esteri de colesterol, proces denumit *esterificare*. Esterii de colesterol formați sunt capabili să se deplaseze de la suprafața particulei HDL la nucleul esteric de colesterol al HDL. Acest fapt permite, ulterior, transferul suplimentar de colesterol liber din celule la particulele HDL. Apo A-I este un activator al LCAT și facilitează acest proces de esterificare.[69]

Activitatea LCAT este necesară pentru formarea particulelor HDL mari. Deficiența de LCAT la om are ca rezultat scăderea nivelului de colesterol HDL și Apo A-I și un procent mai mare de particule mici de HDL.[70]

38.1.3.3. Metabolismul HDL

Un rol important în compoziția și mărimea particulelor de HDL îl au lipazele și proteinele de transfer. CETP (*cholesteryl ester transfer protein*) mediază transferul esterilor de colesterol din miezul particulelor HDL către particulele care conțin Apo B în schimbul TG. Rezultatul este îmbogățirea HDL în TG, care pot fi apoi metabolizate de lipaze. Deficitul în activitatea CETP determină niveluri foarte ridicate de colesterol HDL și particule HDL mari. Acest fapt deschide posibilități terapeutice de creștere a HDL cu inhibitori de CETP (obicetrapid, *anacetrapib, evacetrapib, dalcetrapib*).[71]

CETP joacă un rol semnificativ în modularea nivelului de LDLc, iar absența acestuia este asociată cu o reducere a concentrațiilor de LDLc. Activitatea lipazei hepatice este esențială pentru hidroliza TG și FL din particulele HDL. TG transferate către HDL, prin intervenția CETP, sunt ulterior descompuse prin acțiunea lipazei hepatice, ceea ce conduce la generarea de particule HDL de dimensiuni reduse. Această modificare structurală facilitează disocierea mai rapidă a Apo A-I de aceste

particule HDL mici, ceea ce conduce la o degradare crescută a Apo A-I. În plus, deficiența genetică a lipazei hepatice determină o creștere moderată a nivelului de colesterol HDL și favorizează formarea de particule HDL de dimensiuni mai mari.[72]

In cazurile de IR (DZ tip 2, obezitate abdominală, sindrom metabolic), activitatea lipazei hepatice este crescută, iar acest lucru este asociat cu un nivel redus de colesterol HDL..

Colesterolul din HDL este transportat, în principal, la nivel hepatic. Preluarea colesterolului din HDL de către ficat este mediată de SR-BI, care promovează absorbția selectivă a colesterolului HDL. SR-BI este un receptorul HDL clasa B tip I (SR-BI) care joacă un rol crucial în homeostazia colesterolului, metabolismul LP și ateroscleroză. SR-BI hepatic mediază transportul invers al colesterolului prin preluarea colesterolului din HDL și direcționarea sa către bilă.[73]

Prin absorbția selectivă a colesterolului HDL, SR-BI hepatic modulează compoziția HDL și păstrează funcțiile ateroprotectoare ale HDL de mediere a efluxului de colesterol și de minimizare a inflamației și oxidării. Trebuie menționat că particula HDL se leagă de SR-BI, iar colesterolul din HDL este transportat în ficat fără internalizarea particulei HDL. După preluarea colesterolului, va rezulta o particulă mai mică de HDL care este eliberată înapoi în circulație. CETP poate facilita transportul colesterolului și de la HDL la LP care conțin Apo B, aceasta fiind o cale alternativă pentru transportul colesterolului către ficat.[74]

Apo A-I este metabolizată într-un mod care nu depinde de colesterolul HDL. Particulele de HDL pot include, pe lângă proteina principală Apo A-I, și Apo E care influențează modul în care HDL este recunoscut și preluat de către ficat, prin intermediul receptorului LDL, precum și a altor receptori specifici pentru Apo E, proces ce duce, ulterior, la degradarea acestor particule. În situații precum mutațiile genei ABCA1 sau deficitul de LCAT, moleculele de HDL prezintă un conținut lipidic scăzut, iar Apo A-I rămâne în plasmă în stare liberă, având o configurație instabilă. Aceasta nu poate genera particule mature de HDL, ceea ce conduce la filtrarea Apo A-I de către rinichi, urmată de un catabolism accelerat al acesteia. Cea mai mare parte a Apo A-I este catabolizată de rinichi, restul fiind catabolizată de ficat. Catabolismul hepatic al apo A-I este insuficient înțeles.[75–77]

38.1.3.4. Transportul revers al colesterolului

Celulele periferice acumulează colesterol prin procesele de absorbție a LP circulante și prin sinteza de novo a colesterolului. Cu toate acestea, majoritatea acestor celule nu dispun de un mecanism eficient de catabolizare a colesterolului. Există totuși excepții: celulele care sintetizează hormoni steroizi au capacitatea de a transforma colesterolul în hormoni, cum ar fi glucocorticoizii, estrogenii și testosteronul. De asemenea, celulele intestinale, celulele glandei sebacee și keratinocitele manifestă abilitatea de a secreta colesterol, fie în lumenul intestinal, fie pe suprafața tegumentului. În general, majoritatea celulelor depind de mecanismele de transport invers al colesterolului pentru a reduce nivelul acestuia în interiorul lor. Acest fapt are importanță clinică, deoarece creșterea capacității macrofagelor din peretele arterial de a elimina eficient colesterolul pe această cale de transport invers, poate juca un rol important în prevenirea aterosclerozei.[78,79]

Un rol important în efluxul colesterolului din celule spre particulele de HDL mature îl au transportorii ABCG1 (*ATP-binding cassette subfamily G member 1*), ABCA1 (membri al familiei transportorilor) și SR-B1 (receptor de HDL). Uneori și difuzia pasivă a colesterolului de la membrana plasmatică la HDL poate contribui, de asemenea, la efluxul de colesterol.[78,79]

Pe măsură ce nivelul de colesterol dintr-o celulă crește, determină activarea receptorului X hepatic (LXR), care este un factor de activare nucleară, rezultând o creștere a expresiei ABCA1 și ABCG1, ceea ce va duce la un eflux crescut al colesterolului din celulă la HDL.[78,79]

O creștere a colesterolului celular scade expresia SREBP2 (*sterol regulatory element-binding protein-2*), care este un factor de transcripție legat de membrana celulară ce intervine în reglarea biosintezei colesterolului, cu reducerea activității receptorului LDL.[80]

Modificările absorbției colesterolului mediate de receptorul LDL și efluxul de colesterol mediat de ABCA1 și ABCG1 vor menține homeostazia celulară a colesterolului.

Bibliografie:

1. Biochemistry & Medicine | Harper's Illustrated Biochemistry, 31e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Internet]. [cited 2025 Jul 3]. Available from: https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2386&sectionid=187830144
2. Feingold KR, Grunfeld C. Introduction to Lipids and Lipoproteins. Endotext [Internet]. 2024 Jan 14 [cited 2025 Jul 3]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/
3. Smith LC, Pownall HJ, Gotto AM. The plasma lipoproteins: structure and metabolism. Annu Rev Biochem. 1978;47:751–7.
4. GOFMAN JW, JONES HB, LINDGREN FT, LYON TP, ELLIOTT HA, STRISOWER B. Blood Lipids and Human Atherosclerosis. Circulation [Internet]. 1950 [cited 2025 Jul 4];2(2):161–78. Available from: https://api.semanticscholar.org/CorpusID:402420#id-name=S2CID
5. Feingold KR. Lipid and Lipoprotein Metabolism. Endocrinol Metab Clin North Am [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2025 Jul 3];51(3):437–58. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889852922000238?via%3Dihub
6. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Borén J, Aguilar-Salinas CA, Averna M, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J [Internet]. 2021 Dec 14 [cited 2025 Jul 4];42(47):4791. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8670783/
7. Nakajima K, Nakano T, Tokita Y, Nagamine T, Inazu A, Kobayashi J, et al. Postprandial lipoprotein metabolism: VLDL vs chylomicrons. Clinica Chimica Acta. 2011 Jul 15;412(15–16):1306–18.
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Jul 6];41(1):111–88. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455
9. Maranhão RC, Carvalho PO, Strunz CC, Pileggi F. Lipoprotein (a): Structure, Pathophysiology and Clinical Implications. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2014 [cited 2025 Jul 4];103(1):76. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4126764/
10. Chan DC, Watts GF, Coll B, Wasserman SM, Marcovina SM, Barrett PHR. Lipoprotein(a) particle production as a determinant of plasma lipoprotein(a) concentration across varying apolipoprotein(a) isoform sizes and background cholesterol-lowering therapy. J Am Heart Assoc [Internet]. 2019 [cited 2025 Jul 4];8(7). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30897995/
11. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: Current status. Eur Heart J [Internet]. 2010 Dec [cited 2025 Jul 4];31(23):2844–53. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20965889/
12. Lu Y, Cui X, Zhang L, Wang X, Xu Y, Qin Z, et al. The Functional Role of Lipoproteins in Atherosclerosis: Novel Directions for Diagnosis and Targeting Therapy. Aging Dis [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2025 Jul 4];13(2):491–520. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35371605/
13. Frank PG, Marcel YL. Apolipoprotein A-I: structure-function relationships. J Lipid Res [Internet]. 2000 [cited 2025 Jul 4];41(6):853–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10828078/

14. Chan DC, Ng TWK, Watts GF. Apolipoprotein A-II: Evaluating its significance in dyslipidaemia, insulin resistance, and atherosclerosis. Ann Med [Internet]. 2012 Jun [cited 2025 Jul 4];44(4):313–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21501035/
15. Wang F, Kohan AB, Lo CM, Liu M, Howles P, Tso P. Apolipoprotein A-IV: A protein intimately involved in metabolism. J Lipid Res [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2025 Jul 4];56(8):1403–18. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25640749/
16. Hubacek JA. Apolipoprotein A5 fifteen years anniversary: Lessons from genetic epidemiology. Gene [Internet]. 2016 Oct 30 [cited 2025 Jul 4];592(1):193–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27496343/
17. Anant S, Davidson NO. Molecular mechanisms of apolipoprotein B mRNA editing. Curr Opin Lipidol [Internet]. 2001 [cited 2025 Jul 4];12(2):159–65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11264987/
18. Levenson AE, de Ferranti SD. Familial Hypercholesterolemia. Endotext [Internet]. 2000 [cited 2025 Jul 4]; Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27809433/
19. Wolska A, Dunbar RL, Freeman LA, Ueda M, Amar MJ, Sviridov DO, et al. Apolipoprotein C-II: New findings related to genetics, biochemistry, and role in triglyceride metabolism. Atherosclerosis [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2025 Jul 4];267:49–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29100061/
20. Ramms B, Gordts PLSM. Apolipoprotein C-III in triglyceride-rich lipoprotein metabolism. Curr Opin Lipidol [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2025 Jul 4];29(3):171–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29547399/
21. Mahley RW. Apolipoprotein E: from cardiovascular disease to neurodegenerative disorders. J Mol Med [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2025 Jul 4];94(7):739–46. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27277824/
22. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: Insights from epidemiology, genetics, and biology. J Lipid Res [Internet]. 2016 [cited 2025 Jul 4];57(11):1953–75. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27677946/
23. 5.5: Digestion and Absorption of Lipids - Medicine LibreTexts [Internet]. [cited 2025 Jul 4]. Available from: https://med.libretexts.org/Bookshelves/Nutrition/Book%3A_Nutrition_Science_and_Everyday_Application_(Callahan_Leonard_and_Powell)/05%3A_Lipids/5.05%3A_Digestion_and_Absorption_of_Lipids
24. Iqbal J, Hussain MM. Intestinal lipid absorption. Am J Physiol Endocrinol Metab [Internet]. 2009 Jun [cited 2025 Jul 10];296(6). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19158321/
25. Omer E, Chiodi C. Fat digestion and absorption: Normal physiology and pathophysiology of malabsorption, including diagnostic testing. Nutrition in Clinical Practice [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2025 Jul 10];39(S1):S6–16. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38429963/
26. Lent-Schochet D, Jialal I. Biochemistry, Lipoprotein Metabolism. StatPearls [Internet]. 2023 Jan 16 [cited 2025 Jul 10]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553193/
27. Ko CW, Qu J, Black DD, Tso P. Regulation of intestinal lipid metabolism: current concepts and relevance to disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2025 Jul 10];17(3):169–83. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015520/
28. Cifarelli V, Abumrad NA. Intestinal CD36 and other key proteins of lipid utilization: Role in absorption and gut homeostasis. Compr Physiol [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2025 Jul 10];8(2):493–507. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29687890/
29. Feingold KR, Grunfeld C. Introduction to Lipids and Lipoproteins. Endotext [Internet]. 2024 Jan 14 [cited 2025 Jul 10]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/

30. Boucrot E, Saffarian S, Zhang R, Kirchhausen T. Roles of AP-2 in Clathrin-Mediated Endocytosis. PLoS One [Internet]. 2010 [cited 2025 Jul 10];5(5):e10597. Available from: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0010597
31. Kadlecova Z, Spielman SJ, Loerke D, Mohanakrishnan A, Reed DK, Schmid SL. Regulation of clathrin-mediated endocytosis by hierarchical allosteric activation of AP2. Journal of Cell Biology [Internet]. 2017 [cited 2025 Jul 10];216(1):167–79. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28003333/
32. Wang J, Mitsche MA, Lütjohann D, Cohen JC, Xie XS, Hobbs HH. Relative roles of ABCG5/ABCG8 in liver and intestine. J Lipid Res [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2025 Jul 10];56(2):319–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25378657/
33. A L, AL P, D W. Sitosterolemia. Endotext [Internet]. 2000 [cited 2025 Jul 10]; Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27809447/
34. Longo M, Paolini E, Di Benedetto P, Tomassini E, Meroni M, Dongiovanni P. DGAT1 and DGAT2 Inhibitors for Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) Management: Benefits for Their Single or Combined Application. Int J Mol Sci [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2025 Jul 10];25(16). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39201759/
35. Sui X, Wang K, Song K, Xu C, Song J, Lee CW, et al. Mechanism of action for small-molecule inhibitors of triacylglycerol synthesis. Nature Communications 2023 14:1 [Internet]. 2023 May 29 [cited 2025 Jul 10];14(1):1–10. Available from: https://www.nature.com/articles/s41467-023-38934-3
36. Chait A, Ginsberg HN, Vaisar T, Heinecke JW, Goldberg IJ, Bornfeldt KE. Remnants of the triglyceride-rich lipoproteins, diabetes, and cardiovascular disease. Diabetes [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2025 Jul 12];69(4):508–16. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32198194/
37. MD S, KR F. Monogenic Disorders Causing Hypobetalipoproteinemia. Endotext [Internet]. 2000 [cited 2025 Jul 10]; Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26561704/
38. Feingold KR. Cholesterol Lowering Drugs. Endotext [Internet]. 2024 Feb 12 [cited 2025 Jul 10]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395573/
39. Mead JR, Irvine SA, Ramji DP. Lipoprotein lipase: Structure, function, regulation, and role in disease. J Mol Med [Internet]. 2002 [cited 2025 Jul 10];80(12):753–69. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12483461/
40. Gallo A, Béliard S, D'Erasmo L, Bruckert E. Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS): Recent Data on Diagnosis and Treatment. Curr Atheroscler Rep [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2025 Jul 10];22(11). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32852651/
41. Patni N, Ahmad Z, Wilson DP. Genetics and Dyslipidemia. 2000 [cited 2025 Jul 10];(1):1–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27809445/
42. Lang W, Frishman WH. Angiopoietin-Like 3 Protein Inhibition: A New Frontier in Lipid-Lowering Treatment. Cardiol Rev [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2025 Jul 10];27(4):211–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31008773/
43. Richelsen B, Pedersen SB, Kristensen K, Børglum JD, Nørrelund H, Christiansen JS, et al. Regulation of lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase activity and gene expression in adipose and muscle tissue by growth hormone treatment during weight loss in obese patients. Metabolism [Internet]. 2000 [cited 2025 Jul 10];49(7):906–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10910003/
44. Mahley RW, Hui DY, Innerarity TL, Beisiegel U. Chylomicron remnant metabolism. Role of hepatic lipoprotein receptors in mediating uptake. Arteriosclerosis [Internet]. 1989 [cited 2025 Jul 10];9(1 Suppl). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2536272/
45. Javvaji A, Can AS, Sharma S. Dysbetalipoproteinemia. StatPearls [Internet]. 2024 Feb 2 [cited 2025 Jul 10]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567738/

46. Patni N, Ahmad Z, Wilson DP. Genetics and Dyslipidemia. 2000 [cited 2025 Jul 10];(1):1–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27809445/
47. Pirahanchi Y, Anoruo M, Sharma S. Biochemistry, Lipoprotein Lipase. StatPearls [Internet]. 2023 Jul 30 [cited 2025 Jul 10]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537040/
48. Kumari A. Cholesterol Synthesis. Sweet Biochemistry [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Jul 10];27–31. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128144534000078
49. Benson HE. Lanosterol biosynthesis pathway in GtoPdb v.2023.1. IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology CITE [Internet]. 2023 Apr 26 [cited 2025 Jul 10];2023(1). Available from: https://journals.ed.ac.uk/gtopdb-cite/article/view/8736/11604
50. Gruffat D, Durand D, Graulet B, Bauchart D. Regulation of VLDL synthesis and secretion in the liver. Reprod Nutr Dev [Internet]. 1996 [cited 2025 Jul 10];36(4):375–89. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8878355/
51. Feingold KR. Obesity and Dyslipidemia. Endotext [Internet]. 2023 Jun 19 [cited 2025 Jul 10]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305895/
52. Ginsberg HN. Very low density lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. Diabetes Metab Rev [Internet]. 1987 [cited 2025 Jul 10];3(2):571–89. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3552533/
53. Takahashi M, Okazaki H, Ohashi K, Ogura M, Ishibashi S, Okazaki S, et al. Current diagnosis and management of abetalipoproteinemia. J Atheroscler Thromb [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2025 Jul 10];28(10):1009–19. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33994405/
54. Wakabayashi T, Takahashi M, Okazaki H, Okazaki S, Yokote K, Tada H, et al. Current Diagnosis and Management of Familial Hypobetalipoproteinemia 1. J Atheroscler Thromb [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 10];31(7):1005. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11224688/
55. Griffin BA, Packard CJ. Metabolism of VLDL and LDL subclasses. Curr Opin Lipidol [Internet]. 1994 [cited 2025 Jul 10];5(3):200–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7952914/
56. Chen J, Fang Z, Luo Q, Wang X, Warda M, Das A, et al. Unlocking the mysteries of VLDL: exploring its production, intracellular trafficking, and metabolism as therapeutic targets. Lipids Health Dis [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Jul 10];23(1):1–11. Available from: https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-023-01993-y
57. Feingold KR. Cholesterol Lowering Drugs. Endotext [Internet]. 2024 Feb 12 [cited 2025 Jul 10]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395573/
58. Shimano H, Sato R. SREBP-regulated lipid metabolism: Convergent physiology-divergent pathophysiology. Nat Rev Endocrinol [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2025 Jul 10];13(12):710–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28849786/
59. Li N, Li X, Ding Y, Liu X, Diggle K, Kisseleva T, et al. SREBP Regulation of Lipid Metabolism in Liver Disease, and Therapeutic Strategies. Biomedicines [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Jul 10];11(12). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38137501/
60. Giordano S, Spaccarotella CAM, Esposito G, Indolfi C. Bempedoic acid: A new player for statin-intolerant patients and beyond. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2025 Jul 10];31(2):90–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38095480/
61. Lincoff AM, Ray KK, Sasiela WJ, Haddad T, Nicholls SJ, Li N, et al. Comparative Cardiovascular Benefits of Bempedoic Acid and Statin Drugs. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2024 Jul 9 [cited 2025 Jul 10];84(2):152–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38960508/

62. Zhang Y, Chen H, Hong L, Wang H, Li B, Zhang M, et al. Inclisiran: a new generation of lipid-lowering siRNA therapeutic. Front Pharmacol [Internet]. 2023 [cited 2025 Jul 10];14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37900173/
63. Rajtar-Salwa R, Bobrowska B, Socha S, Dziewierz A, Siudak Z, Batko J, et al. Efficacy of Alirocumab, Evolocumab, and Inclisiran in Patients with Hypercholesterolemia at Increased Cardiovascular Risk. Medicina (Lithuania) [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 Jul 10];60(7):1124. Available from: https://www.mdpi.com/1648-9144/60/7/1124/htm
64. Zhou L, Li C, Gao L, Wang A. High-density lipoprotein synthesis and metabolism (Review). Mol Med Rep [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2025 Jul 10];12(3):4015–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26082200/
65. Connelly MA, Shalaurova I, Otvos JD. High-density lipoprotein and inflammation in cardiovascular disease. Translational Research [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2025 Jul 10];173:7–18. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26850902/
66. Koseki M, Yamashita S, Ogura M, Ishigaki Y, Ono K, Tsukamoto K, et al. Current diagnosis and management of tangier disease. J Atheroscler Thromb [Internet]. 2021 [cited 2025 Jul 10];28(8):802–10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33994407/
67. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology. Endocrinol Metab Clin North Am [Internet]. 1998 [cited 2025 Jul 10];27(3):503–19. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9785050/
68. Yin K, Liao D fang, Tang CK. ATP-binding membrane cassette transporter A1 (ABCA1): A possible link between inflammation and reverse cholesterol transport. Molecular Medicine [Internet]. 2010 Sep [cited 2025 Jul 10];16(9–10):438–49. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20485864/
69. Nguyen TM, Sawyer JK, Kelley KL, Davis MA, Rudel LL. Cholesterol esterification by ACAT2 is essential for efficient intestinal cholesterol absorption: evidence from thoracic lymph duct cannulation. J Lipid Res [Internet]. 2012 Jan [cited 2025 Jul 10];53(1):95. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3243485/
70. Liu J, Yang R, Zhou M, Mao W, Li H, Zhao H, et al. Fractional esterification rate of cholesterol in high-density lipoprotein associates with risk of coronary heart disease. Lipids Health Dis [Internet]. 2017 Aug 24 [cited 2025 Jul 10];16(1):1–7. Available from: https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-017-0545-z
71. Chang B, Laffin LJ, Sarraju A, Nissen SE. Obicetrapib—the Rebirth of CETP Inhibitors? Curr Atheroscler Rep [Internet]. 2024 Oct 1 [cited 2025 Jul 10];26(10):603–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39150671/
72. Salerno AG, Patrício PR, Berti JA, Oliveira HCF. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) increases postprandial triglyceridaemia and delays triacylglycerol plasma clearance in transgenic mice. Biochemical Journal [Internet]. 2009 May 1 [cited 2025 Jul 10];419(3):629–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19191759/
73. Linton MF, Tao H, Linton EF, Yancey PG. SR-BI: A Multifunctional Receptor in Cholesterol Homeostasis and Atherosclerosis. Trends in Endocrinology and Metabolism [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2025 Jul 10];28(6):461–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28259375/
74. Leiva A, Verdejo H, Benítez ML, Martínez A, Busso D, Rigotti A. Mechanisms regulating hepatic SR-BI expression and their impact on HDL metabolism. Atherosclerosis [Internet]. 2011 Aug [cited 2025 Jul 10];217(2):299–307. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21741044/
75. Feingold KR, Grunfeld C. Introduction to Lipids and Lipoproteins. Endotext [Internet]. 2024 Jan 14 [cited 2025 Jul 10]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/
76. Perez-Mendez O, Bruckert E, Franceschini G, Duhal N, Lacroix B, Bonte JP, et al. Metabolism of apolipoproteins AI and AII in subjects carrying similar apoAI mutations, apoAI Milano and apoAI

Paris. Atherosclerosis [Internet]. 2000 Feb 1 [cited 2025 Jul 10];148(2):317–25. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10657568/
77. Maïga SF, Kalopissis AD, Chabert M. Apolipoprotein A-II is a key regulatory factor of HDL metabolism as appears from studies with transgenic animals and clinical outcomes. Biochimie [Internet]. 2014 Jan [cited 2025 Jul 10];96(1):56–66. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24012775/
78. Cha JY, Repa JJ. The Liver X Receptor (LXR) and hepatic lipogenesis: The carbohydrate-response element-binding protein is a target gene of LXR. Journal of Biological Chemistry [Internet]. 2007 Jan 5 [cited 2025 Jul 10];282(1):743–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17107947/
79. Wang B, Tontonoz P. Liver X receptors in lipid signalling and membrane homeostasis. Nat Rev Endocrinol [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2025 Jul 10];14(8):452–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29904174/
80. Xu M, Jiang SY, Tang S, Zhu M, Hu Y, Li J, et al. Nuclear SREBP2 condensates regulate the transcriptional activation of lipogenic genes and cholesterol homeostasis. Nat Metab [Internet]. 2025 May 1 [cited 2025 Jul 10];7(5):1034–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40394324/

Capitolul 38.2. Rolul rezistenței la insulină

Adina Braha

Insulina este un hormon anabolizant care exercită numeroase efecte metabolice la nivelul organismului. În ceea ce privește metabolismul lipidic, insulina suprimă lipoliza, stimulează preluarea glucozei și sinteza trigliceridelor (TG), predominant la nivelul celulelor adipoase, reducând eliberarea de acizi grași liberi (AGL) în circulație.[1] Când celulele adipoase, musculare și hepatice sunt mai puțin responsive la acțiunea insulinei, apare rezistența la insulină. Există o relație bilaterală între insulinorezistență (IR) și dislipidemie. Pe de o parte, IR poate duce la alterarea metabolismului LP, pe de altă parte și dislipidemiile pot genera sau accentua IR.[2] În tabelul 38.2.1. sunt prezentate comparativ efectele insulinei în metabolismul lipidic.

Tabelul 38.2.1. Efectele insulinei în metabolismul lipidic

Acțiune normală a insulinei	**Rezistență la acțiunea insulinei**
Suprimă lipoliza	Lipoliză, cu creșterea AGL liberi
Stimulează stocarea TG	Exces de VLDL hepatic, hipertrigliceridemie
Inhibă eliberarea AGL	Acumulare ectopică de lipide (ficat, mușchi)
Profil lipidic în limite normale	Dislipidemie (↑TG, ↓HDL, ↑ sdLDL)
Sprijină semnalizarea insulinei	Semnalizarea insulinei este perturbată de diacilgliceroli (DAG), ceramide, disfuncție mitocondrială

Abrevieri: TG= trigliceride; AGL= acizi grași liberi; VLDL= lipoproteine cu densitate foarte mică; HDL= lipoproteine cu densitate mare; sdLDL= particule lipoproteine cu densitate mică, mici și dense; DAG= diacilgliceroli.

38.2.1. Definiția insulinorezistenței

IR poate fi definită ca un răspuns biologic redus la stimularea țesuturilor țintă (ficatul, mușchii și țesutul adipos) de către insulină. IR determină o reducere a utilizării glucozei, fapt ce determină hiperglicemie cu o creștere compensatorie a producției de insulină de către celulele β.

Hiperinsulinemia, prin fenomen de *downregulation,* determină reducerea numărului și a afinității receptorilor de insulină, față de insulină, cu accentuarea IR. *Downregulation* este un mecanism homeostatic care ajută celulele să se adapteze la expunerea prelungită la un stimul pentru a preveni suprastimularea celulei și a menține un răspuns celular echilibrat. Mecanismele prin care se realizează *downregulation* al receptorilor sunt multiple, cu predominanța unuia sau altuia dintre ele: internalizare (mecanism comun, cu internalizarea complexelor receptor-ligand, complexul fiind preluat în celulă prin endocitoză), degradare (de obicei în lizozomi), scăderea sintezei receptorilor sau fosforilare (proces care influențează degradarea receptorilor). În cazul IR, insulina se leagă de receptorii specifici de pe suprafața unei celule (adipocite, hepatocite, miocite etc.), complexul receptor-insulină suferă un proces de endocitoză, iar receptorul de insulină va fi degradat de enzimele lizozomale.[3] Internalizarea moleculelor de insulină oferă o cale pentru degradarea hormonului, precum și pentru reglarea numărului de situsuri disponibile pentru legare pe suprafața celulei.[4]

La concentrații plasmatice mari, numărul de receptori de suprafață pentru insulină este redus treptat de rata accelerată de internalizare și degradare a receptorilor. Rata de sinteză a noilor receptori, la nivelul reticulului endoplasmatic (RE), nu poate ține pasul cu rata lor de degradare, instalându-se IR.

Consecințele metabolice ale IR pot duce la hiperglicemie, hipertensiune arterială, dislipidemie, hiperuricemie, sindrom metabolic, boala hepatică steatozică asociată disfuncției metabolice, status proinflamator, disfuncție endotelială, stare protrombotică, toate concurând la creșterea riscului cardiovascular.[5]

38.2.2. Fiziopatologia IR

Factorii implicați în apariția IR pot fi dobândiți (cei mai mulți), ereditari sau micști.[6]

Etiologiile dobândite ale rezistenței la insulină sunt: creșterea țesutului adipos ectopic, visceral, perivisceral, perivascular, epicardiac sau pericardic, însoțite de creșterea riscului cardiovascular (CV); înaintarea în vârstă; sedentarismul; obezitatea abdominală; alimentație hipercalorică, cu conținut crescut de acizi grași (AG) saturați și glucide rafinate; alimentația cu conținut crescut de clorură de sodiu; unele medicamente: glucocorticoizii, β-blocantele, antipsihoticele, antiretroviralele.

Printre *cauzele genetice* ale rezistenței la insulină enumerăm sindromul ovarelor polichistice, lipodistrofia, rezistența la insulină tip A sau tip B,[7] distrofia miotonică (boala **Steinert)**, ataxia-telangiectazia, sindromul Alstom,[8] sindromul Rabson-Mendenhall,[9] sindromul Werner (progeria).[10]

Principalele organe și țesuturi implicate în IR sunt mușchii, ficatul și țesutul adipos. În condițiile unui aport caloric alimentar excesiv și pe o lungă perioadă de timp poate să se instaleze IR.

38.2.2.1. Țesutul muscular scheletic

Mușchiul scheletic este principalul sector care preia pentru utilizare glucoza circulantă (până la 70%). În cazul unui aport energetic crescut, țesutul muscular va acumula AG. Unul dintre acești AG, DAG (diacilglicerolul) semnalizează excesul de energie în interiorul celulei și activează protein-kinaza C, reducând semnalizarea realizată de insulină, fapt ce conduce la scăderea translocării transportorului de glucoză de tip 4 (GLUT4) către membrana celulară și reducerea preluării glucozei de către țesutul muscular.[6,11,12]

38.2.2.2. Ficatul

În condiții normale, insulina la nivel hepatic are acțiune anabolică cu creșterea consumului de glucoză și a sintezei lipidelor. Dacă apare IR, insulina nu mai este capabilă să inhibe producția hepatică de glucoză și, paradoxal, apare o sinteză hepatică crescută a glucidelor și lipidelor, ceea ce duce la hiperglicemie și hipertrigliceridemie.[13]

În același timp, reducerea utilizării glucozei la nivel muscular face ca aceasta sa fie direcționată către ficat, unde are loc lipogeneza de novo. Paralel cu creșterea substratului de glucoză, ficatul dezvoltă și IR. În ficat, conținutul de DAG activează protein-kinaza C, care scade semnalizarea realizată de insulină. Excesul de glucoză intră în hepatocite prin căi independente de insulină, stimulând lipogeneza de novo, creând mai mulți AG din surplusul de glucoză. Excesul de AG este depus în ficat, cu apariția bolii hepatice steatozice, sau sub forma țesutului adipos ectopic în unele viscere sau perivisceral. Modificările inflamatorii mediate imun contribuie la creșterea lipolizei din țesutul adipos, cu exces de AG circulanți. Supresia normală a gluconeogenezei mediată de insulină este alterată, iar ficatul continuă să producă mai multă glucoză, contribuind la hiperglicemie.[12,14]

Ratele mai mari de lipogeneză de novo cresc conținutul de TG plasmatice și creează un mediu cu exces de substrat energetic, ceea ce crește IR la nivelul întregului organism, contribuind la depunerea ectopică de lipide, în și în jurul organelor.[15]

38.2.2.3.Țesutul adipos

Apariția IR face ca insulina să nu poată suprima lipoliza în țesutul adipos, în special în țesutul adipos visceral. Consecința acestui fenomen este creșterea AGL circulanți. Nivelurile de AGL circulanți afectează direct atât metabolismul hepatic, cât și cel muscular, exacerbând și mai mult IR în aceste țesuturi și contribuind la disfuncția celulelor beta pancreatice indusă de lipotoxicitate.[16,17]

38.2.3. Perturbările metabolismului lipidic în IR

Rezistența la insulină la nivelul celulei adipoase reprezintă "primum movens" al perturbărilor metabolismului lipidic în IR, fapt ce conduce la o hidroliză crescută a TG din adipocite și la eliberarea

de AGL în circulație. IR în celula adipoasă se instalează în urma interacțiunii dintre factorul genetic (mai multe gene care funcționează suboptimal) alături de un aport energetic crescut, care exercită o presiune crescută asupra celulei adipoase pentru a stoca energie. Această interacțiune are ca rezultat un adipocit care nu mai poate satisface cerințele care îi sunt impuse, adică are loc scăderea preluării AG din circulație de către adipocit și creșterea eliberării de AG prin hidroliza TG din adipocit.[18–20]

Prezența unui exces energetic, prin AG, la nivel hepatic determină o augmentare a producției de VLDL. Hipertrigliceridemia determinată de IR determină un "du-te-vino" între adipocite și hepatocit, unde VLDL-urile și AG sunt transportorii de energie între ficat și țesutul adipos (în ambele sensuri). În acest proces sunt implicați și factori genetici. Genele candidate, care ar putea sta la baza fluxului crescut de AG spre ficat, includ regulatori ai preluării și depozitării AG de adipocite, cum sunt:

- lipaza hormono-sensibilă, o lipază intracelulară capabilă să hidrolizeze TG, codificată de gena LIP care catalizează următoarea reacție:[18–20]
  - DAG + H_2O = monoacilglicerol + un carboxilat
  - Triacilglicerol (TAG) + H_2O = diacilglicerol + un carboxilat
  - Monoacilglicerol + H_2O = glicerol + un carboxilat
- lipoproteinlipaza (LPL); funcționează ca un homodimer și are funcții duale de hidroliză a TG și de ligand pentru absorbția LP mediată de receptori. Gena LPL are localizare pe 8p21.3;[21]
- proteina stimulatoare a acilării (ASP-*acylation-stimulating-protein*), cunoscută și sub numele de C3adesArg, este înrudită cu complementul C3, factorul B și adipsina, toate produse și secretate de țesutul adipos. ASP sporește depunerea de lipide în adipocite prin creșterea absorbției de glucoză, a lipogenezei și inhibarea lipolizei induse de lipază;[22,23]
- diverși transportori de AG și proteine de legare; proteinele care leagă AG joacă un rol crucial în metabolismul și transportul AG și al altor liganzi hidrofobi. De asemenea, ele sunt recunoscute ca mediatori critici în căile inflamatorii și ischemice.[24]

Putem concluziona că incapacitatea adipocitelor rezistente la insulină de a stoca TG este foarte probabil pasul inițial în dezvoltarea dislipidemiei caracteristice. Este important de menționat că această legătură dintre celulele adipoase și producția hepatică de VLDL nu pare a fi neapărat legată de rezistența la insulină la nivel muscular. Nicio genă candidată nu a fost legată în mod neechivoc nici de dislipidemie, nici de rezistența la insulină.[25]

În tabelul 38.2.5. prezentăm efectele IR asupra parametrilor lipidici, schematizate în figura 38.2.6.

Tabelul 38.2.5. Impactul IR pe metabolismul LP

Particule LP	**Modificările LP**	**Mecanisme**
VLDL și TG	↑↑↑	↑ sintezei hepatice de VLDL ↑ activitatea LH ↓ LPL
Chilomicroni	↑↑ în special postprandial	↓ LPL
HDL	↓	↑ schimbul de TG din chilomicroni și VLDL cu esteri de colesterol din particulele HDL ↑ HTGL ↓ LPL
LDL	↑ particulele sdLDL	↓ activitatea receptorilor LDL

Abrevieri: LP= lipoproteine; VLDL= lipoproteine cu densitate foarte mică; LH= lipaza hepatică; LPL= lipoproteinlipaza; HDL= lipoproteine cu densitate crescută; TG= trigliceride; HTGL= lipaza trigliceridelor hepatice; LDL= lipoproteine cu densitate mică; sdLDL= particule mici și dense de LDL.

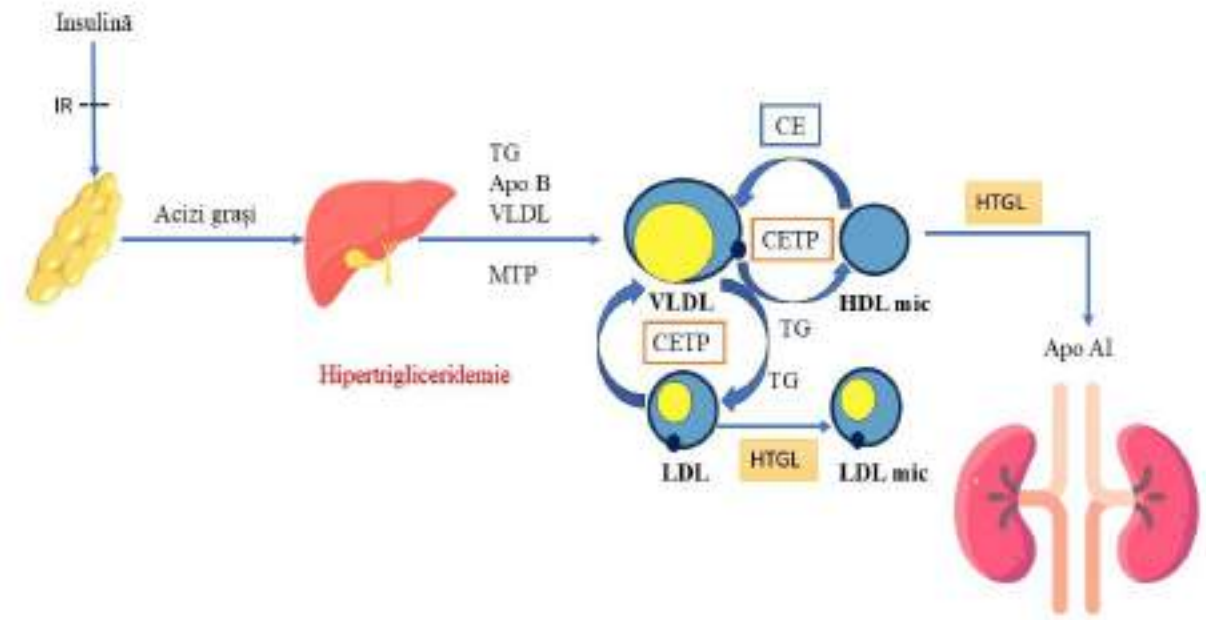


Figura 38.2.6. Impactul insulinorezistenței în metabolismul lipidic

38.2.3.1. Impactul IR pe metabolismul VLDL și TG

IR joacă un rol important în metabolismul VLDL, în principal prin creșterea sintezei hepatice a TG care sunt încorporate în VLDL.[26] VLDL nativ eliberat din ficat conține Apo B-100, Apo C-I, Apo E, colesterol, esteri de colesterol și, în principal, TG. Pe măsură ce pătrund în circulația sanguină, VLDL preia Apo C-II și Apo E suplimentară donată de HDL. În acest moment, VLDL-ul nativ devine un VLDL matur. Funcția principală a VLDL este de a transporta TG din ficat către țesuturile periferice pentru depozitarea lor în țesutul adipos sau pentru a fi utilizate în mușchii scheletici. Un factor major în mecanismul prin care IR determină creșterea producției de VLDL este o rată accelerată de lipoliză a AGL derivați din TG stocate în țesutul adipos, cu creșteri rezultate ale fluxului de AGL către ficat.[27]

Mecanismele principale de creștere a TG și VLDL sunt: creșterea afluxului de AG spre ficat (IR determină lipoliză accentuată), scăderea activității LPL și lipogeneză de novo la nivel hepatic (este procesul metabolic prin care excesul de carbohidrați este convertit în acizi grași, care sunt apoi esterificați în trigliceride).

Ca urmare a afluxului crescut de AG, ficatul sintetizează mai multe TG și secretă mai multe VLDL, cu mai multe TG pe fiecare particulă VLDL. Deoarece VLDL transportă cea mai mare parte a TG din plasmă, nivelurile TG-VLDL și TG plasmatice sunt aproape aceleași (există puține TG în LDL și HDL) în timpul postului. În perioada postprandială, TG plasmatice se găsesc, de asemenea în chilomicroni și în resturile acestora (remnanți).[28,29] Creșterea sintezei TG-VLDL este legată și de creșterea producției hepatice de Apo B-100.[29]Acest lucru duce la hipertrigliceridemie cu creșteri variabile ale numărului de particule reflectate de Apo B-100 (VLDL) și concentrații mai scăzute de HDLc.[29]

IR este, de asemenea, asociat cu creșteri ale activității lipazei TG hepatice (HTGL) denumită și lipază hepatică (LH), ceea ce poate duce la o eliminare accelerată a HDL și la reducerea valorilor sale.[30] Activitatea HTGL este în același timp un regulator important al clearance-ului insulinei.[31]

Există o deplasare spre dreapta a curbelor doză-răspuns ale insulinei în stările de IR, însoțită de reducerea activității LPL, fapt care scade eliberarea de AG din lipoproteinele bogate în TG (VLDL și chilomicronii), urmând ca aceștia să fie preluați și depozitați în țesutul adipos. În consecință, IR poate reduce degradarea VLDL și poate crește hipertrigliceridemia. În același timp, scăderea activității LPL în mușchii scheletici contribuie la reducerea *clearance*-ului lipoproteinelor bogate în TG.[32]

IR determină și concentrații scăzute de adiponectină care se asociază cu o producție crescută de VLDL și o creștere a catabolismului HDL.[33]

Există și studii care susțin că acumularea de lipide are ca rezultat IR, mai ales la nivel hepatic.[34]

Creșterea nivelului plasmatic de AGL este asociată cu IR prin acumularea intramiocelulară și intrahepatică de TG și alți metaboliți.[35] Este posibil ca DAG, precursorul TG, ceramidele și alte lipide să fie implicate în patogeneza IR hepatice prin mai multe mecanisme, inclusiv activitatea redusă a tirozin-kinazei receptorului de insulină, scăderea funcției receptorului de insulină și reducerea activității glicogensintetazei stimulate de insulină. AGL pot media IR și prin efecte proinflamatorii.[36,37]

38.2.3.2. Acțiunea IR pe metabolismul HDL

IR se însoțește de o reducere marcată a concentrațiilor HDLc.[38] Mecanismele patogene care duc la această scădere sunt:

- creșterea schimbului de TG din chilomicroni și VLDL cu esteri de colesterol din particulele HDL, reducând astfel HDLc, proces reglat de proteina de transfer a esterilor de colesterol (CETP);[39]
- scăderea activității LPL, fapt care duce la o hidroliză redusă a TG din chilomicroni și din VLDL, ceea ce poate limita și mai mult formarea particulelor de HDL derivate din lipoproteine bogate în TG;[40]
- creșterea activității HTGL (LH) în stările de IR, creștere asociată cu un clearance crescut al HDL și, prin urmare, cu concentrații mai scăzute de HDLc;
- scăderea sintezei și a secreției de Apo A-I la nivelul ficatului și intestinului; Apo A-I se poate disocia de HDL îmbogățit cu TG; această Apo A-I liberă este eliminată rapid din plasmă, parțial prin excreție renală, reducând astfel disponibilitatea HDL pentru transportul invers (revers) al colesterolului.[41]

LH (denumită adesea HTGL sau LIPC) reprezintă o formă specifică de lipază responsabilă pentru catalizarea hidrolizei TAG. Această enzimă este codificată de gena situată pe cromozomul 15q15-q22 și își exercită funcția predominant la nivelul hepatocitelor, precum și la nivelul celulelor endoteliale ale ficatului. LH poate rămâne localizată la nivel hepatic sau, alternativ, se poate elibera în circulația sistemică. [39]

În contextul interacțiunii cu celulele endoteliale hepatice, LH este adesea asociată cu proteoglicanii heparan sulfat (HSPG), ceea ce determină inactivarea enzimei și împiedică legarea acesteia la HDL sau IDL. Atunci când LH se găsește în circulație, aceasta se leagă de HDL, menținându-l în stare inactivă. Acest mecanism se datorează faptului că TG din HDL servesc ca substrat pentru LH, totuși, proteinele asociate cu lipoproteina pot inhiba descompunerea TAG de către enzima respectivă.[39]

Unul dintre rolurile esențiale ale LH este conversia IDL în LDL, ceea ce subliniază importanța ei în metabolismul lipidic și în dinamicile lipoproteinelor circulante, având implicații semnificative pentru evaluarea riscurilor asociate cu afecțiunile metabolice. Ea joacă astfel un rol important în reglarea nivelului de TG din sânge prin menținerea unor niveluri constante de IDL, HDL și LDL.[39]

38.2.3.3. IR și metabolismul LDL

IR are un efect mai mic asupra metabolismului LDL. Insulina reglează în sens ascendent activitatea receptorilor LDL, iar administrarea de insulină poate crește catabolismul LDLc, lucru urmat de o mică reducere a LDLc, fapt constatat la persoanele cu DZ tip 1.[42] IR poate juca, de asemenea, un

rol important în formarea particulelor sdLDL aterogene cu implicare majoră în procesul de aterogeneză.[43]

38.2.3.4. IR si metabolismul chilomicronilor

Chilomicronii sunt sintetizați și eliberați din intestin in circulația limfatică, ei realizează transportul TG exogene în starea postprandială către alte țesuturi. Chilomicronii conțin Apo B-48. Apo B-48 reprezintă 48% din secvența inițială a Apo B-100 și este absentă la nivelul LP produse de ficat, reprezentând un marker al transportului exogen de lipide, în special după consumul de alimente.[44]

În circulație, chilomicronii sunt hidrolizați de LPL, eliberându-și AG, o parte fiind preluați în celulele periferice. Reducerea activității LPL legată de IR scade hidroliza TG din chilomicroni.[45] Acest lucru este și mai pronunțat dacă excesul de VLDL hepatic saturează toate situsurile de legare LPL disponibile în endoteliu. Astfel, la persoanele cu IR apare postprandial o creștere importantă a chilomicronilor.[46]

38.2.4. Particularități ale dislipidemiei la persoanele cu DZ

La pacienții cu DZ tip 1, cu control glicemic bun, care nu au IR, profilul lipidic este foarte similar cu profilurile lipidice din populația generală. În unele studii, nivelurile de HDLc sunt ușor crescute la pacienții cu DZ tip 1.[47,48]

Merită a fi menționat că modificările metabolismului din IR sunt la fel cu cele întâlnite la persoanele cu DZ tip 2, sindrom metabolic sau obezitate abdominală.[49] La persoanele cu DZ tip 2, care în majoritatea cazurilor prezintă IR, chiar și în condițiile unui control glicemic bun, există anomalii ale nivelurilor lipidice. Se estimează că 30-60% dintre ele prezintă dislipidemie.[50,51]

Persoanele cu IR, DZ tip 2, sindrom metabolic prezintă:

- creșterea nivelurilor serice de TG;
- creșterea VLDL și IDL;
- scăderea nivelurilor de HDLc;
- nivelurile de non-HDLc sunt crescute pe seama creșterii VLDL și IDL;
- nivelurile de LDLc nu sunt, din punct de vedere cantitativ, diferite față de cele ale persoanelor fără DZ, dar există o creștere a particulelor de sdLDL, care sunt deosebit de pro-aterogene. Prin urmare, există mai multe particule LDLc, care împreună cu creșterile VLDL și IDL, duc la o creștere a nivelurilor de Apo B.[52]

Creșterea postprandială a TG serice este accentuată, iar creșterile lipidelor postprandiale pot crește riscul de boli cardiovasculare aterosclerotice.[50] Deoarece un mare procent din persoanele cu DZ tip 2 au IR și obezitate abdominală, nu este surprinzător faptul că prevalența TG și sdLDL crescute și HDLc scăzut este frecventă chiar și în condițiile unui control glicemic bun. Obezitatea abdominală care se poate asocia, duce la un status proinflamator. Apariția obezității la persoanele cu DZ tip 1 poate produce perturbări asemănătoare ale metabolismului LP.

Atât în DZ tip 1, cât și în DZ tip 2, un control glicemic necorespunzător crește nivelurile serice de TG, VLDL și IDL și scade nivelurile de HDLc.[53] În unele situații pot crește particulele sdLDL și pot să apară și modificări calitative ale HDLc cu reducerea funcțiilor antioxidante și antiinflamatorii, precum și scăderea capacității de a facilita efluxul colesterolului.[48]

În tabelul 38.2.7. regăsiți caracteristicile metabolismului lipidic în funcție de tipul de DZ și controlul glicemic.

Tabel 38.2.7. Caracteristicile metabolismului lipidic în funcție de tipul de DZ și control glicemic

DZ tip 1 cu control glicemic bun	Profil lipidic ca și în populația generală
DZ tip 2	• Creșterea TG, VLDL, non-HDLc; • Scăderea HDLc; • LDLc normal, dar cu modificări calitative - creșterea numărului de particule mici și dense; • Creșterea Apo B
Control glicemic nesatisfăcător, atât în DZ tip 1, cât și DZ tip 2	• Creșterea TG, VLDL, IDL, non-HDLc; • Creștere moderată a LDLc, creșterea sdLDLc, creșterea numărului de particule de LDLc; • Creșterea Apo B; • Scăderea HDLc

Abrevieri: DZ= diabet zaharat; TG= trigliceride; VLDL= lipoproteine cu densitate foarte mică; IDL= lipoproteine cu densitate intermediară; HDL= lipoproteine cu densitate crescută; LDL= lipoproteine cu densitate mică; Apo= apolipoproteină;

Nivelurile de Lp(a) sunt de obicei în limite normale la pacienții cu DZ.[54] Dezvoltarea microangiopatiei diabetice (microalbuminuriei și apariția bolii renale) sunt asociate cu o creștere a nivelurilor de Lp(a).[55] Unele studii au arătat că nivelurile scăzute de Lp(a) sunt asociate cu un risc crescut de a dezvolta DZ tip 2.[56]

38.2.5. Impactul dislipidemiei asupra rezistenței la insulină

38.2.5.1. Acumularea de metaboliți lipidici

Acumularea de metaboliți lipidici, cum sunt ceramidele, intervine în IR de la nivel hepatic, țesutului adipos și mușchiului scheletic. Ceramidele reprezintă o subclasă distinctă de sfingolipide, care prin proprietățile lor structurale unice, inclusiv hidrofobicitate ridicată și un lanț lateral compact, le permite să servească ca și componente structurale ale membranelor celulare și ale moleculelor de semnalizare.

Ceramidele sunt predominant asociate cu LDL, demonstrându-se că LDL-urile sunt compuse în principal din colesterol și ceramide. O creștere a concentrației de LDL este asociată cu un nivel mai ridicat de transport al ceramidei de către LDL.[57,58] Legarea ceramidei de LDL este însoțită de o rezistență crescută la insulină în miocitele scheletice.[59] În plus, ceramida din mușchiul scheletic prezintă o relație inversă cu sensibilitatea la insulină.[60,61] Nivelurile crescute de ceramide din plasmă, țesutul adipos și ficat se asociază negativ cu gradul de sensibilitate la insulină.[62]

Ceramidele joacă un rol important în reglarea mai multor procese metabolice, în absorbția glucozei, lipoliza, gluconeogeneza și inhibarea sintezei glicogenului, toate conducând la IR. IR apare în principal prin modularea căii protein-kinazei B (denumită și Akt/PKB), deoarece ceramida facilitează activarea protein fosfatazei 2 (PP2A) pe calea protein kinazei C (PKC). Se induce o perturbare a cascadei de semnalizare Akt/PKB. Această perturbare determină niveluri scăzute ale transportorului de glucoză 4 (GLUT 4), interferând cu mecanismele de transport al glucozei și, în cele din urmă, ducând la IR.[63,64]

38.2.5.2. Disfuncția β celulară

Colesterolul are un rol dublu în celulele β pancreatice, atât benefic, cât și dăunător. Nivelurile normale de colesterol sunt esențiale pentru buna funcționare a celulelor β, inclusiv biogeneza și secreția de insulină. Niveluri foarte reduse ale colesterolului afectează semnificativ capacitatea celulelor β de a sintetiza și elibera cantitățile adecvate de insulină. Pe de altă parte, colesterolul în exces poate contribui

la degenerarea acestor celule, cu perturbarea secreției de insulină și cu apoptoza lor.[65] Excesul de colesterol crește stresul oxidativ, cu producție crescută de specii reactive de oxigen și cu stresul RE.[66,67]

38.2.5.2. Stresul RE

RE este principalul centru biosintetic al celulei, facilitând producerea diferitelor proteine, inclusiv proteine secretorii, proteine transmembranare, proteine și lipide citoplasmatice specifice. Stresul RE se referă la răspunsul la diverși factori declanșatori, care pot induce un răspuns în exces al acestuia. Acumularea de colesterol liber în lumenul RE declanșează stresul RE.[68]

38.2.5.3. Inflamația

LDLc modificat determină reacții imune, care servesc ca linie de apărare prin implicarea căilor receptorilor de tip Toll. Se declanșează în acest mod semnalizarea pro-inflamatorie. De altfel, colesterolul crescut în celulele imune este, de regulă, legat de activități pro-inflamatorii. Cristalele de colesterol sunt identificate ca inductori ai inflamazomului NLRP3 (NOD- *Nucleotide-binding Oligomerization Domain*, LRR- *Leucine-Rich Repeat* și *pyrin domain-containing protein 3*) în macrofage.[69,70] Dislipidemia poate iniția răspunsuri inflamatorii care activează căile de semnalizare (de exemplu, JNK, NF-κB), ducând la afectarea semnalizării insulinei și la creșterea producției de citokine proinflamatorii.

38.2.5.4. Disfuncția endotelială

Acumularea de colesterol în celulele endoteliale perturbă canalele ionice de potasiu, diminuând disponibilitatea oxidului nitric (NO), crucial pentru buna funcționare a vaselor și transportul insulinei către țesuturi.[71,72]

38.2.5.5. Perturbarea producției de adiponectină

Adiponectina este eliberată de țesutul adipos alb și interacționează cu doi receptori, AdipoR1 și AdipoR2, exprimați în diferite țesuturi inclusiv ficat, mușchi și țesut adipos. Legarea adiponectinei de receptorii săi este esențială pentru reglarea metabolismului energetic general, răspunsurilor inflamatorii, sensibilității la insulină și proceselor implicate în oxidarea lipidelor. Dislipidemia se asociază adesea cu niveluri mai scăzute de adiponectină, fapt ce duce la scăderea sensibilității la insulină și la un status proinflamator.[73,74]

38.2.5.6. Modificări ale compoziției acizilor biliari

Modificările metabolismului acizilor biliari induse de dislipidemie pot afecta sensibilitatea la insulină și gluconeogeneza, contribuind la rezistența la insulină și la progresia DZ tip 2.[75]

38.2.5.7. Disbioza intestinală

Modificările compoziției microbiotei intestinale legate de dislipidemie pot duce la o sensibilitate redusă la insulină, deoarece anumite populații bacteriene joacă roluri în reglarea metabolică și în inflamație. Persoanele cu hipercolesterolemie prezintă modificări ale microbiotei intestinale caracterizate printr-o reducere a Bifidobacteria, o augmentare a Clostridiilor și un raport crescut între Firmicutes și Bacteroidetes.[76,77]

În concluzie, IR este frecvent asociată cu o dislipidemie aterogenă care contribuie la un risc semnificativ mai mare de boli cardiovasculare aterosclerotice. Defectul principal în IR este reprezentat de instituirea unei disfuncții la acțiunile celulare ale insulinei, în special rezistența la absorbția glucozei stimulată de insulină. IR determină hiperinsulinemie compensatorie, creșterea gluconeogenezei hepatice, creșterea glicogenolizei, lipoliză accentuată în țesutul adipos, fapt care determină un aflux ridicat de AGL spre ficat, cu o producție hepatică crescută de VLDL care determină hipertrigliceridemie și niveluri plasmatice reduse de HDLc.

IR și dislipidemia asociată ei rezultă din perturbări ale moleculelor-cheie ale căii de semnalizare a insulinei (supraexprimarea fosfatazelor-cheie, *downregulation* și/sau activarea cascadelor-cheie ale protein kinazelor). Aceste modificări de semnalizare determină, la rândul lor, o creștere a exprimării proteinei de legare a elementului de reglare a sterolului (SREBP) 1c (denumit și ADD-1), inducerea lipogenezei de novo și o activitate mai mare a proteinei de transfer microsomal al TG (MTTP), care, împreună cu fluxul ridicat de AGL exogeni, stimulează colectiv producția hepatică de VLDL. Supraproducția de VLDL stă la baza profilului lipidic crescut în TG/scăzut în colesterol HDL.[78]

Bibliografie:

1. Vargas E, Joy N V., Sepulveda MAC. Biochemistry, Insulin Metabolic Effects. StatPearls [Internet]. 2022 Sep 26 [cited 2025 Jul 2]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525983/
2. Jahdkaran M, Sistanizad M. From lipids to glucose: Investigating the role of dyslipidemia in the risk of insulin resistance. J Steroid Biochem Mol Biol [Internet]. 2025 Jun 1 [cited 2025 Jul 1];250:106744. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S096007602500072X
3. Zaliauskiene L, Kang S, Brouillette CG, Lebowitz J, Arani RB, Collawn JF. Down-regulation of cell surface receptors is modulated by polar residues within the transmembrane domain. Mol Biol Cell [Internet]. 2000 [cited 2025 Jul 1];11(8):2643–55. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10930460/
4. Carpentier JL. Insulin receptor internalization: molecular mechanisms and physiopathological implications. Diabetologia [Internet]. 1994 Sep [cited 2025 Jul 1];37(2 Supplement). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7821727/
5. Freeman AM, Acevedo LA, Pennings N. Insulin Resistance. In: StatPearls [Internet] [Internet]. Treasure Island (FL); 2023 [cited 2025 Jul 1]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839/
6. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. J Clin Invest [Internet]. 2016 Jan 4 [cited 2025 Jul 1];126(1):12. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4701542/
7. Pr Corinne VIGOUROUX. Orphanet: Insulin-resistance syndrome type B [Internet]. 2021 [cited 2025 Jul 1]. Available from: https://www.orpha.net/en/disease/detail/2298?name=Insulin-resistance%20syndrome%20type%20B&mode=name
8. D. Marshall J, Maffei P, B. Collin G, K. Naggert J. Alstrom Syndrome: Genetics and Clinical Overview. Curr Genomics [Internet]. 2012 Aug 2 [cited 2025 Jul 1];12(3):225–35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22043170/
9. Almotawa F, Mushiba AM, Alqahtani N, Mashi A. Rabson-Mendenhall Syndrome Nearly Misdiagnosed as Type 1 Diabetes Mellitus: A Case Report. Cureus [Internet]. 2025 Mar 25 [cited 2025 Jul 1];17(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40144769/
10. (US) NC for BI. Werner syndrome. 1998 [cited 2025 Jul 1]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22252/
11. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. Physiol Rev [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2025 Jul 1];98(4):2133–223. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30067154/
12. da Silva Rosa SC, Nayak N, Caymo AM, Gordon JW. Mechanisms of muscle insulin resistance and the cross-talk with liver and adipose tissue. Physiol Rep [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 Jul 1];8(19). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33038072/

13. Santoleri D, Titchenell PM. Resolving the Paradox of Hepatic Insulin Resistance. CMGH [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Jul 1];7(2):447–56. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30739869/
14. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. Physiol Rev [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2025 Jul 1];98(4):2133–223. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30067154/
15. Bazotte RB, Silva LG, Schiavon FPM. Insulin resistance in the liver: Deficiency or excess of insulin? Cell Cycle [Internet]. 2014 Aug 15 [cited 2025 Jul 1];13(16):2494. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4612674/
16. Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. Biomedicine and Pharmacotherapy [Internet]. 2021 May 1 [cited 2025 Jul 1];137. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33561645/
17. Kojta I, Chacińska M, Błachnio-Zabielska A. Obesity, bioactive lipids, and adipose tissue inflammation in insulin resistance. Nutrients [Internet]. 2020 May 1 [cited 2025 Jul 1];12(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32375231/
18. Kraemer FB, Shen WJ. Hormone-sensitive lipase: Control of intracellular tri-(di)acylglycerol and cholesteryl ester hydrolysis. J Lipid Res [Internet]. 2002 Oct 1 [cited 2025 Jul 1];43(10):1585–94. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12364542/
19. Klannemark M, Orho M, Langin D, Laurell H, Holm C, Reynisdottir S, et al. The putative role of the hormone-sensitive lipase gene in the pathogenesis of Type II diabetes mellitus and abdominal obesity. Diabetologia [Internet]. 1998 [cited 2025 Jul 1];41(12):1516–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9867220/
20. Langin D, Laurell H, Holst LS, Belfrage P, Holm C. Gene organization and primary structure of human hormone-sensitive lipase: Possible significance of a sequence homology with a lipase of Moraxella TA144, an antarctic bacterium. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1993 Jun 1 [cited 2025 Jul 1];90(11):4897–901. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8506334/
21. Babirak SP, Greg Brown B, Brunzell JD. Familial combined hyperlipidemia and abnormal lipoprotein lipase. Arterioscler Thromb [Internet]. 1992 [cited 2025 Jul 1];12(10):1176–83. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.ATV.12.10.1176
22. Cianflone K, Xia Z, Chen LY. Critical review of acylation-stimulating protein physiology in humans and rodents. Biochim Biophys Acta Biomembr [Internet]. 2003 Jan 31 [cited 2025 Jul 1];1609(2):127–43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12543373/
23. Murray I, Havel PJ, Sniderman AD, Cianflone K. Reduced body weight, adipose tissue, and leptin levels despite increased energy intake in female mice lacking acylation-stimulating protein. Endocrinology [Internet]. 2000 [cited 2025 Jul 1];141(3):1041–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10698180/
24. Gaffar S, Aathirah AS. Fatty-Acid-Binding Proteins: From Lipid Transporters to Disease Biomarkers. Biomolecules [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Jul 1];13(12). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38136624/
25. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. Journal of Clinical Investigation [Internet]. 2000 [cited 2025 Jul 1];106(4):453–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10953019/
26. Grundy SM, Mok HYI, Zech L, Steinberg D, Berman M. Transport of very low density lipoprotein triglycerides in varying degrees of obesity and hypertriglyceridemia. Journal of Clinical Investigation [Internet]. 1979 [cited 2025 Jul 1];63(6):1274–83. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/221538/

27. Boden G. Fatty acids and insulin resistance. Diabetes Care [Internet]. 1996 [cited 2025 Jul 1];19(4):394–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8729171/
28. VLDL and Triglycerides [Internet]. [cited 2025 Jul 1]. Available from: https://www.medscape.org/viewarticle/569664
29. Sparks JD, Sparks CE, Adeli K. Selective hepatic insulin resistance, VLDL overproduction, and hypertriglyceridemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 2012 Sep [cited 2025 Jul 1];32(9):2104–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22796579/
30. Baynes C, Henderson AD, Anyaoku V, Richmond W, Hughes CL, Johnston DG, et al. The Role of Insulin Insensitivity and Hepatic Lipase in the Dyslipidaemia of Type 2 Diabetes. Diabetic Medicine [Internet]. 1991 [cited 2025 Jul 1];8(6):560–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1832357/
31. Labadzhyan A, Cui J, Péterfy M, Guo X, Chen YDI, Hsueh WA, et al. Insulin Clearance Is Associated with Hepatic Lipase Activity and Lipid and Adiposity Traits in Mexican Americans. PLoS One [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2025 Jul 1];11(11):e0166263. Available from: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0166263
32. Yost TJ, Froyd KK, Jensen DR, Eckel RH. Change in skeletal muscle lipoprotein lipase activity in response to insulin/glucose in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Metabolism [Internet]. 1995 [cited 2025 Jul 1];44(6):786–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7783664/
33. Vergès B, Petit JM, Duvillard L, Dautin G, Florentin E, Galland F, et al. Adiponectin is an important determinant of ApoA-I catabolism. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 2006 [cited 2025 Jul 1];26(6):1364–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16574896/
34. Medina-Santillán R, López-Velázquez JA, Chávez-Tapia N, Torres-Villalobos G, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Hepatic manifestations of metabolic syndrome. Diabetes Metab Res Rev [Internet]. 2013 Mar 7 [cited 2025 Jul 2];41(5). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23471889
35. Boden G, Lebed B, Schatz M, Homko C, Lemieux S. Effects of Acute Changes of Plasma Free Fatty Acids on Intramyocellular Fat Content and Insulin Resistance in Healthy Subjects. Diabetes [Internet]. 2001 [cited 2025 Jul 2];50(7):1612–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11423483/
36. Takayama S, White MF, Kahn CR. Phorbol ester-induced serine phosphorylation of the insulin receptor decreases its tyrosine kinase activity. J Biol Chem [Internet]. 1988 [cited 2025 Jul 2];263(7):3440–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3125181/
37. Boden G, She P, Mozzoli M, Cheung P, Gumireddy K, Reddy P, et al. Free fatty acids produce insulin resistance and activate the proinflammatory nuclear factor-κb pathway in rat liver. Diabetes [Internet]. 2005 Dec [cited 2025 Jul 2];54(12):3458–65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16306362/
38. Garg A. Insulin resistance in the pathogenesis of dyslipidemia. Diabetes Care [Internet]. 1996 [cited 2025 Jul 2];19(4):387–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8729169/
39. De Vries R, Borggreve SE, Dullaart RPF. Role of lipases, lecithin:cholesterol acyltransferase and cholesteryl ester transfer protein in abnormal high density lipoprotein metabolism in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. Clin Lab [Internet]. 2003 [cited 2025 Jul 2];49(11–12):601–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14651331/
40. Garg A, Haffner SM. Insulin resistance and atherosclerosis: An overview. Diabetes Care [Internet]. 1996 [cited 2025 Jul 2];19(3):274. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8742581/
41. Brinton EA, Eisenberg S, Breslow JL. Human HDL cholesterol levels are determined by apoA-I fractional catabolic rate, which correlates inversely with estimates of HDL particle size: Effects of gender, hepatic and lipoprotein lipases, triglyceride and insulin levels, and body fat distribution.

Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 1994 [cited 2025 Jul 2];14(5):707–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8172849/
42. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? Diabetologia [Internet]. 2015 May 1 [cited 2025 Jul 2];58(5):886–99. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25725623/
43. Gerber PA, Thalhammer C, Schmied C, Spring S, Amann-Vesti B, Spinas GA, et al. Small, Dense LDL Particles Predict Changes in Intima Media Thickness and Insulin Resistance in Men with Type 2 Diabetes and Prediabetes – A Prospective Cohort Study. PLoS One [Internet]. 2013 Aug 8 [cited 2025 Jul 2];8(8):e72763. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3738563/
44. Julve J, Martín-Campos JM, Escolà-Gil JC, Blanco-Vaca F. Chylomicrons: Advances in biology, pathology, laboratory testing, and therapeutics. Clinica Chimica Acta [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2025 Jul 2];455:134–48. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26868089/
45. Brown CM, Layman DK. Lipoprotein lipase activity and chylomicron clearance in rats fed a high fat diet. Journal of Nutrition [Internet]. 1988 [cited 2025 Jul 2];118(11):1294–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3193247/
46. Medh JD, Fry GL, Bowen SL, Ruben S, Wong H, Chappell DA. Lipoprotein lipase- and hepatic triglyceride lipase- promoted very low density lipoprotein degradation proceeds via an apolipoprotein E-dependent mechanism. J Lipid Res [Internet]. 2000 [cited 2025 Jul 2];41(11):1858–71. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11060356/
47. De Ferranti SD, De Boer IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH, Lavie CJ, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. Diabetes Care [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2025 Jul 2];37(10):2843–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25114297/
48. Ganjali S, Dallinga-Thie GM, Simental-Mendía LE, Banach M, Pirro M, Sahebkar A. HDL functionality in type 1 diabetes. Atherosclerosis [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2025 Jul 2];267:99–109. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29102899/
49. Feingold KR. Obesity and Dyslipidemia. Endotext [Internet]. 2023 Jun 19 [cited 2025 Jul 2]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305895/
50. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. Metabolism [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2025 Jul 2];63(12):1469–79. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25242435/
51. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical update: Cardiovascular disease in diabetes mellitus. Circulation [Internet]. 2016 Jun 14 [cited 2025 Jul 2];133(24):2459–502. Available from: /doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194?download=true
52. Ginsberg HN, Maccallum PR. The obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus pandemic: Part I. Increased cardiovascular disease risk and the importance of atherogenic dyslipidemia in persons with the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. J Cardiometab Syndr [Internet]. 2009 [cited 2025 Jul 2];4(2):113–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19614799/
53. Goldberg IJ. Clinical review 124: Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2001 Mar [cited 2025 Jul 2];86(3):965–71. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11238470/
54. Enkhmaa B, Anuurad E, Berglund L. Lipoprotein (a): Impact by ethnicity and environmental and medical conditions. J Lipid Res [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2025 Jul 2];57(7):1111–25. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26637279/
55. Durrington PN, Schofield JD, Siahmansur T, Soran H. Lipoprotein (a): Gene genie. Curr Opin Lipidol [Internet]. 2014 [cited 2025 Jul 2];25(4):289–96. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24977982/

56. Gudbjartsson DF, Thorgeirsson G, Sulem P, Helgadottir A, Gylfason A, Saemundsdottir J, et al. Lipoprotein(a) Concentration and Risks of Cardiovascular Disease and Diabetes. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2019 Dec 17 [cited 2025 Jul 2];74(24):2982–94. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31865966/
57. Wiesner P, Leidl K, Boettcher A, Schmitz G, Liebisch G. Lipid profiling of FPLC-separated lipoprotein fractions by electrospray ionization tandem mass spectrometry. J Lipid Res [Internet]. 2009 Apr [cited 2025 Jul 2];50(3):574–85. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18832345/
58. Tippetts TS, Holland WL, Summers SA. Cholesterol – the devil you know; ceramide – the devil you don't. Trends Pharmacol Sci [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Jul 2];42(12):1082–95. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34750017/
59. Boon J, Hoy AJ, Stark R, Brown RD, Meex RC, Henstridge DC, et al. Ceramides contained in LDL are elevated in type 2 diabetes and promote inflammation and skeletal muscle insulin resistance. Diabetes [Internet]. 2013 Feb [cited 2025 Jul 2];62(2):401–10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23139352/
60. Straczkowski M, Kowalska I, Nikolajuk A, Dzienis-Straczkowska S, Kinalska I, Baranowski M, et al. Relationship between Insulin Sensitivity and Sphingomyelin Signaling Pathway in Human Skeletal Muscle. Diabetes [Internet]. 2004 May [cited 2025 Jul 2];53(5):1215–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15111489/
61. Adams JM, Pratipanawatr T, Berria R, Wang E, DeFronzo RA, Sullards MC, et al. Ceramide Content Is Increased in Skeletal Muscle from Obese Insulin-Resistant Humans. Diabetes [Internet]. 2004 Jan [cited 2025 Jul 2];53(1):25–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14693694/
62. Field BC, Gordillo R, Scherer PE. The Role of Ceramides in Diabetes and Cardiovascular Disease Regulation of Ceramides by Adipokines. Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2020 Oct 2 [cited 2025 Jul 2];11:569250. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7564167/
63. Pan Y, Li J, Lin P, Wan L, Qu Y, Cao L, et al. A review of the mechanisms of abnormal ceramide metabolism in type 2 diabetes mellitus, Alzheimer's disease, and their co-morbidities. Front Pharmacol [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 2];15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38379904/
64. Song Y, Liu J, Zhao K, Gao L, Zhao J. Cholesterol-induced toxicity: An integrated view of the role of cholesterol in multiple diseases. Cell Metab [Internet]. 2021 Oct 5 [cited 2025 Jul 2];33(10):1911–25. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34562355/
65. Galli A, Arunagiri A, Dule N, Castagna M, Marciani P, Perego C. Cholesterol Redistribution in Pancreatic β-Cells: A Flexible Path to Regulate Insulin Secretion. Biomolecules [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 Jul 2];13(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36830593/
66. Lu X, Liu J, Hou F, Liu Z, Cao X, Seo H, et al. Cholesterol induces pancreatic β cell apoptosis through oxidative stress pathway. Cell Stress Chaperones [Internet]. 2011 Sep [cited 2025 Jul 2];16(5):539. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3156264/
67. Chen ZY, Liu SN, Li CN, Sun SJ, Liu Q, Lei L, et al. Atorvastatin helps preserve pancreatic β cell function in obese C57BL/6 J mice and the effect is related to increased pancreas proliferation and amelioration of endoplasmic-reticulum stress. Lipids Health Dis [Internet]. 2014 Jun 21 [cited 2025 Jul 2];13(1):98. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4078942/
68. Zhang W, Shi Y, Oyang L, Cui S, Li S, Li J, et al. Endoplasmic reticulum stress—a key guardian in cancer. Cell Death Discovery 2024 10:1 [Internet]. 2024 Jul 30 [cited 2025 Jul 2];10(1):1–16. Available from: https://www.nature.com/articles/s41420-024-02110-3
69. Jukema RA, Ahmed TAN, Tardif JC. Does low-density lipoprotein cholesterol induce inflammation? if so, does it matter? Current insights and future perspectives for novel therapies. BMC Med [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2025 Jul 2];17(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31672136/

70. Hong N, Lin Y, Ye Z, Yang C, Huang Y, Duan Q, et al. The relationship between dyslipidemia and inflammation among adults in east coast China: A cross-sectional study. Front Immunol [Internet]. 2022 Aug 11 [cited 2025 Jul 2];13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36032093/
71. Li C, Yang Y. Advancements in the study of inward rectifying potassium channels on vascular cells. Channels [Internet]. 2023 [cited 2025 Jul 2];17(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37463317/
72. Fancher IS, Levitan I. Membrane Cholesterol Interactions with Proteins in Hypercholesterolemia-Induced Endothelial Dysfunction. Curr Atheroscler Rep [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2025 Jul 2];25(9):535–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37418067/
73. Begum M, Choubey M, Tirumalasetty MB, Arbee S, Mohib MM, Wahiduzzaman M, et al. Adiponectin: A Promising Target for the Treatment of Diabetes and Its Complications. Life [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2025 Jul 2];13(11):2213. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10672343/
74. Khoramipour K, Chamari K, Hekmatikar AA, Ziyaiyan A, Taherkhani S, Elguindy NM, et al. Adiponectin: Structure, physiological functions, role in diseases, and effects of nutrition. Nutrients [Internet]. 2021 [cited 2025 Jul 2];13(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33918360/
75. Wang Y, Yutuc E, Griffiths WJ. Cholesterol metabolism pathways – are the intermediates more important than the products? FEBS Journal [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2025 Jul 2];288(12):3727–45. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33506652/
76. Puetz A, Kappel BA. Gut Microbiome in Dyslipidemia and Atherosclerosis. 2023;1–29.
77. Kappel BA, De Angelis L, Puetz A, Ballanti M, Menghini R, Marx N, et al. Antibiotic-induced gut microbiota depletion exacerbates host hypercholesterolemia. Pharmacol Res [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 Jul 2];187. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36423788/
78. Avramoglu RK, Basciano H, Adeli K. Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states. Clinica Chimica Acta [Internet]. 2006 Jun [cited 2025 Jul 2];368(1–2):1–19. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16480697/

Capitolul 38.3. Forme fenotipice și genetice

Laura Gaiță, Romulus Timar

Dislipidemiile reprezintă perturbări ale metabolismului lipoproteinelor plasmatice, cu modificări consecutive cantitative și/sau calitative ale acestora.

Clasificarea dislipidemiilor se poate realiza în funcție de componenta lipidică implicată sau de etiopatogenie, deși unii autori clasifică dislipidemiile și în funcție de severitate sau alte criterii suplimentare.[1] Aceste forme fenotipice și genetice vor fi prezentate în cele ce urmează.

1. **Clasificarea fenotipică a dislipidemiilor** (clasificarea în funcție de componenta lipidică modificată):

A. Hipercolesterolemii (pure sau izolate) – caracterizate prin creșterea doar a nivelului colesterolului seric (de obicei, colesterol total >200 mg/dL);

B. Hipertrigliceridemii (pure sau izolate) – caracterizate prin creșterea doar a nivelului trigliceridelor serice (>150 mg/dL);

C. Dislipidemii mixte (sau combinate) – caracterizate prin creșterea atât a nivelului colesterolului seric, cât și a nivelului trigliceridelor serice;

Această clasificare nu ia în considerare unele modificări cantitative (LDLc, HDLc) sau modificările calitative ale lipoproteinelor; cu toate acestea, este cea mai ușor de utilizat în practica medicală curentă, în scop diagnostic și terapeutic.[2]

Clasificarea hipertrigliceridemiilor se realizează și în funcție de severitate. Astfel, în funcție de valorile trigliceridelor serice, acestea se clasifică în:

- Hipertrigliceridemie de graniță: 150-199 mg/dL;
- Hipertrigliceridemie moderată: 200-499 mg/dL;
- Hipertrigliceridemie severă: ≥500 mg/dL.[3]

2. **Clasificarea etiopatogenică a dislipidemiilor:**

A. Dislipidemii primare (genetice, familiale) – apar din cauza unor defecte monogenice sau poligenice ce conduc la modificări ale producției și/sau excreției, în diverse grade, a uneia sau a mai multor lipoproteine;

B. Dislipidemii secundare unor diverse cauze ce variază de la caracteristici ale stilului de viață, la patologii metabolice, la alte boli cronice netransmisibile sau agenți farmacologici.

Este important de menționat faptul că majoritatea hipercolesterolemiilor sunt primare, pe când majoritatea hipertrigliceridemiilor sunt secundare.[2]

Prin asocierea celor două criterii menționate anterior, cel fenotipic și cel etiopatogenic, formele clinice de dislipidemii întâlnite în practica medicală curentă se pot clasifica astfel:

A. Hipercolesterolemii

a. Primare:

- Hipercolesterolemia familială (forma heterozigotă sau homozigotă)
- Hipercolesterolemia poligenică

b. Secundare – întâlnite în:

- Hipotiroidism
- Icter obstructiv (colestază)
- Sindrom Cushing
- Deficit de hormon de creștere
- Porfirie acută
- Tratament cu corticosteroizi

B. Hipertrigliceridemii

a. Primare:

- Sindromul hiperchilomicronemiei familiale (include deficitul familial de lipoprotein lipază sau deficitul familial de Apo C-II)
- Hipertrigliceridemia familială
- Hiperlipoproteinemia mixtă

b. Secundare – întâlnite în:

- Diabet zaharat
- Obezitate
- Etilism cronic
- Lipodistrofie
- Boală cronică de rinichi/Insuficiență renală
- Lupus eritematos sistemic
- Glicogenoze
- Tratament cu estrogeni (contraceptive orale) sau diuretice tiazidice

C. Dislipidemii mixte

a. Primare:

- Hiperlipidemia familială combinată
- Disbetalipoproteinemia familială

b. Secundare – întâlnite în:

- Diabet zaharat
- Sindrom nefrotic
- Boală cronică de rinichi/Insuficiență renală
- Sindrom Cushing

Alte afecțiuni genetice ale metabolismului lipoproteinelor, foarte rar întâlnite în practică, includ hipobetalipoproteinemia și abetalipoproteinemia (caracterizate printr-un nivel foarte scăzut al colesterolului total și al LDLc), analfalipoproteinemia/boala Tangier și deficiența familială de lecitin colesterol aciltransferază (caracterizate printr-un nivel foarte scăzut al HDLc) sau tezaurismoze, precum deficitul de lipază acidă lizozomală și boala de stocare a colesterolului esterificat.[4]

O altă modalitate de clasificare a dislipidemiilor primare în funcție de fenotip, clasificarea Fredrickson, ce descrie mai multe clase de hiperlipoproteinemii conform tiparului lipoproteinelor în procesul de ultracentrifugare sau electroforeză, a fost actualizată și, ulterior, adoptată de Organizația Mondială a Sănătății. Varianta utilizată în prezent clasifică hiperlipoproteinemiile în funcție de lipoproteinele modificate (Tabelul 38.3.1.).[5,6]

Tabelul 38.3.1. Clasificarea Fredrickson a hiperlipoproteinemiilor primare

Tip	**Formă clinică**	**Fiziopatologie**	**Modificări ale lipoproteinelor**
I	Sindromul hiperchilomicronemiei familiale	Deficit de LPL sau Apo C-II	↑ chilomicroni
IIa	Hipercolesterolemie familială	Frecvent, afectarea receptorului LDL	↑ doar a LDL
IIb	Hiperlipidemie familială combinată	Afectarea receptorului LDL și creșterea Apo B	↑ LDL, VLDL și trigliceride serice
III	Disbetalipoproteinemie familială	Afectarea sintezei de Apo E	↑ IDL

IV	Hipertrigliceridemie familială	Creșterea producției și reducerea eliminării de VLDL	↑ VLDL
V	Hiperlipoproteinemie mixtă	Creșterea producției de VLDL și chilomicroni, uneori, reducerea activității LPL	↑ VLDL și chilomicroni

Apo B – apolipoproteina B. Apo C-II – apolipoproteina C-II. Apo E – apolipoproteina E. IDL – intermediate-density lipoprotein. LDL – low-density lipoprotein. LPL – lipoprotein lipază. VLDL – very low-density lipoprotein.

Principalele particularități clinice ale dislipidemiilor primare și secundare vor fi prezentate în cele ce urmează.

38.3.1. Hipercolesterolemiile primare

38.3.1.1. Hipercolesterolemia familială heterozigotă și homozigotă - vor fi descrise în subcapitolul 38.4.

38.3.1.2. Hipercolesterolemia poligenică

Spre deosebire de hipercolesterolemia familială în care defectul este monogenic, în hipercolesterolemia poligenică defectul apare la nivelul mai multor gene ce conduc la efecte minore asupra sintezei, metabolismului, clearance-ului colesterolului și, împreună, la efecte semnificative asupra LDLc (LDLRAP1 – LDL receptor adaptor protein 1, APOE – apolipoproteina E, LIPA – lipaza acidă lizozomală, ABCG8 – ATP Binding Cassete Subfamily G Member 8, MYLIP - myosin regulatory light chain interacting protein etc.).[7]

Această afecțiune este frecvent întâlnită în practică (1/100-1/20 persoane) și se caracterizează prin creșterea nivelului LDLc.

Deși diagnosticul diferențial cu hipercolesterolemia familială este dificil de realizat clinic, în hipercolesterolemia poligenică rareori sunt descrise xantelasme sau xantoame, nivelul de LDLc este ușor-moderat crescut, iar riscul cardiovascular, deși ridicat, nu pare să îl egaleze pe cel întâlnit la pacienții cu defecte monogenice. Pentru a estima cât mai corect riscul de a dezvolta evenimente cardiovasculare, se utilizează scoruri de risc poligenic pentru LDLc.

Tratamentul, la care pacienții par să răspundă mai bine decât cei cu hipercolesterolemie familială, este unul multifactorial și include optimizarea stilului de viață alături de tratamente farmacologice (statine în principal).[8-10]

38.3.2. Hipertrigliceridemiile primare

38.3.2.1. Sindromul hiperchilomicronemiei familiale

Sindromul hiperchilomicronemiei familiale (SCF) este o afecțiune metabolică rară (1-10/1.000.000, cu aproximativ 3000-5000 persoane afectate la nivel mondial) transmisă autozomal recesiv și caracterizată prin creșterea nivelului seric al chilomicronilor și, în general, al trigliceridelor. În aproximativ 80% din cazuri, defectul genetic se regăsește în ambele alele ale genei lipoprotein lipazei (LPL), iar în celelalte cazuri în gene cu impact asupra funcției LPL precum, de exemplu, gena Apo C-II (Apo C2).[11-13] Aceste mutații sunt responsabile de persistența chilomicronilor în circulație și de hipertrigliceridemie severă, cu valori până la de 10 ori mai crescute decât cele normale, inclusiv à jeun și cu posibilitatea apariției pancreatitei acute, xantoamelor eruptive, lipemia retinalis sau a hepatosplenomegaliei.[14,15]

Diagnosticul SCF include anamneza detaliată, cu evidențierea antecedentelor heredocolaterale. Simptomele variază de la disconfort abdominal, la insuficiență multiorgan din cauza pancreatitei acute, dar cea mai frecventă acuză este reprezentată de durerea abdominală recurentă intermitentă.

Alături de manifestările clinice deja menționate și de aspectul lactescent al plasmei cu inel cremos la suprafață, diagnosticul se stabilește prin dozarea trigliceridelor serice (trigliceride serice à jeun cu valori >880 mg/dL în 3 recoltări consecutive). Hipertrigliceridemia refractară la tratamentul hipolipemiant ar trebui să ridice suspiciunea de SCF.

Determinările ar trebui să fie completate de dozarea lipazei și amilazei pancreatice și de unele investigații imagistice pentru a exclude prezența pancreatitei acute sau a complicațiilor acesteia. Nu în ultimul rând, testarea genetică și evaluarea activității LPL stabilesc diagnosticul de certitudine.[11,12,16-21]

Principalul mijloc terapeutic în managementul SCF este reprezentat de dietă, deoarece agenții farmacologici hipolipemianți, precum fibrații sau acizii grași Ω-3, au un efect scăzut sau chiar absent în reducerea valorii trigliceridelor serice. Alături de evitarea consumului de alcool, se recomandă o dietă cu un aport foarte redus de lipide (cel mult 10-15% din aportul caloric zilnic), din care o parte importantă să fie reprezentată de acizii grași esențiali și vitaminele liposolubile, alături de acizii grași cu lanț mediu (acid caproic, acid caprilic, acid capric, acid lauric etc.) care nu sunt încorporați în chilomicroni, ci se absorb direct în circulația portală.[11]

38.3.2.2. Hipertrigliceridemia familială

Este întâlnită la aproximativ 1% din populația generală, iar defectul este, de regulă, poligenic, cu creșterea moderată/severă a nivelului trigliceridelor plasmatice, ce apare din cauza creșterii producției și reducerii eliminării de VLDL, însoțite de scăderea nivelului de HDL.

Clinic se poate remarca prezența xantoamelor eruptive, a lipemiei retinalis sau a hepatosplenomegaliei, dar acest tip de dislipidemie produce rareori, în cazuri severe, pancreatită acută. Totodată, hipertrigliceridemia familială este însoțită frecvent de comorbidități precum obezitatea abdominală, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, sindromul metabolic sau boala hepatică steatozică asociată disfuncției metabolice.

Managementul acestei dislipidemii este unul multifactorial și include măsuri non-farmacologice și farmacologice.[22,23]

38.3.2.3. Hiperlipoproteinemia mixtă

Este un tip sever de hiperlipidemie, întâlnit cu o frecvență de 1/400 persoane, deseori familial, caracterizat prin creșterea atât a chilomicronilor plasmatici, cât și a VLDL. Apare ca urmare a creșterii marcate a TG endogene și a celor exogene (de unde și denumirea de "mixtă"), iar pacienții cu această afecțiune prezintă hipertrigliceridemie moderată până la marcată și, clinic, dureri abdominale și xantoame eruptive. Acest tip de dislipidemie este frecvent complicat de pancreatită acută. Cauza hiperlipoproteinemiei mixte include mutații ale genei Apo A-V, cu localizarea 11q23, deși, recent, se discută și despre implicarea genei Apo E. Aceasta din urmă, cu localizarea 19q13.32, are trei alele majore: E2, E3 și E4, iar produșii acestor alele sunt Apo E2, Apo E3 și, respectiv, Apo E4. Dintre acestea, Apo E2 și/sau Apo E4 ar putea juca un rol în etiologia acestei hiperlipidemii.[5,6]

38.3.3. Dislipidemiile mixte primare

38.3.3.1. Hiperlipidemia familială combinată

Acest tip de dislipidemie este întâlnit la 0,4-5% din populația generală și este cauzat, cel mai probabil, de un defect poligenic, incomplet elucidat până în prezent.

Hiperlipidemia familială combinată se caracterizează prin creșterea producției de VLDL și LDL, cu evidențierea unei triade lipidice aterogene, cu creșterea particulelor de LDL mici și dense (sdLDL), creșterea nivelului trigliceridelor serice și scăderea nivelului de HDLc, alături de creșterea

nivelului de Apo B. Acest tip de dislipidemie este asociat cu un risc crescut de boală cardiovasculară aterosclerotică, iar boala coronariană, boala cerebrovasculară și boala arterială periferică sunt frecvent întâlnite la acești pacienți.

Tratamentul este multifactorial și include optimizarea stilului de viață și tratamentul farmacologic, cu controlul factorilor de risc pentru prevenția evenimentelor cardiovasculare.[24-26]

38.3.3.2. Disbetalipoproteinemia familială

Acest tip de dislipidemie, deseori subdiagnosticat, are o prevalență de 0,2-0,8% și este cauzat de o mutație în gena Apo E, cu un defect consecutiv în degradarea chilomicronilor și a VLDL, fapt care conduce la creșterea valorilor LDLc și trigliceridelor serice.

Persoanele cu acest tip de dislipidemie prezintă deseori xantoame, în special palmare (inițial considerate specifice acestei patologii) și un risc crescut de a dezvolta boală cardiovasculară aterosclerotică prematură.

Pentru diagnosticul disbetalipoproteinemiei familiale, este evaluat raportul colesterol/trigliceride care, în aceste cazuri, este crescut.

Tratamentul include o asociere de măsuri non-farmacologice și farmacologice și, deoarece LDLc nu poate fi estimat corect la acești pacienți, ținta primară de tratament este reprezentată de non-HDLc.[27-30]

Dislipidemiile primare discutate anterior sunt schematizate în Tabelul 38.3.2.[6,26,31,32]

Tabelul 38.3.2. Dislipidemiile primare și principalele lor caracteristici clinice

Tipul dislipidemiei	**Lipoproteinele implicate**	**Valorile lipidice modificate**	**Manifestările clinice**
Hipercolesterolemii			
Hipercolesterolemia familială	↑ LDL	↑↑↑ LDLc	xantoame tendinoase, xantelasme, arc cornean; risc crescut de BCV
Hipercolesterolemia poligenică	↑ LDL	↑ - ↑↑↑ LDLc	risc crescut de BCV
Hipertrigliceridemii			
Sindromul hiperchilomicronemiei familiale	↑↑ chilomicroni ↑ VLDL	↑↑↑ TG	risc de pancreatită acută, xantoame eruptive, lipemia retinatis, hepatosplenomegalie; riscul de BCV nu este crescut dacă ApoB nu are valori crescute
Hipertrigliceridemia familială	↑ VLDL	↑ - ↑↑↑ TG	risc de pancreatită acută; risc crescut de BCV
Hiperlipoproteinemia mixtă	↑ chilomicroni ↑ VLDL	↑↑ - ↑↑↑ TG	risc de pancreatită acută, xantoame eruptive
Dislipidemii mixte			
Hiperlipidemia familială combinată	↑ VLDL, ↑ IDL, ↑ LDL	↑ - ↑↑↑ LDLc ↑ - ↑↑ TG	risc crescut de BCV
Disbetalipoproteinemia familială	↑ remnanți de chilomicroni ↑ VLDL ↑ IDL	↑ - ↑↑↑ TG ↑ - ↑↑ LDLc	xantoame palmare; risc crescut de BCV

Apo B – apolipoproteina B. BCV – boală cardiovasculară. IDL – intermediate-density lipoprotein. LDL – low-density lipoprotein. LDLc – colesterolul LDL. TG – trigliceride. VLDL – very low-density lipoprotein.

38.3.4. Dislipidemiile secundare (hipercolesterolemii, hipertrigliceridemii, dislipidemii mixte)

Dislipidemiile secundare sunt produse de diverse patologii sau tratamente farmacologice și reprezintă aproximativ 30-40% din totalul dislipidemiilor. În aceste cazuri, este esențial să fie identificată și apoi tratată cauza care a stat la baza modificărilor profilului lipidic.[33,34] Aceste modificări și mecanismele care duc la apariția dislipidemiilor secundare de diverse etiologii sunt reprezentate în Tabelul 38.3.3.[35-48]

Tabelul 38.3.3. Dislipidemiile secundare și principalele lor caracteristici clinice

Cauza dislipidemiei	LDLc	HDLc	TG	CT	Mecanism de apariție
Sarcină	↑	↑	↑	↑	în prima jumătate a sarcinii (faza anabolică) cresc aportul alimentar, absorbția și acumularea lipidelor, apoi, în a doua jumătate (faza catabolică) crește rezistența la insulină
Diabet zaharat	↑	↓	↑	↑	în principal, creșterea rezistenței la insulină
Obezitate/sindrom metabolic	↑	↓	↑	-	în principal, creșterea rezistenței la insulină; scăderea ponderală contribuie la corectarea dislipidemiei
Sindrom nefrotic	↑↑	↓/N	↑	↑↑	proteinuria marcată duce la supraproducție hepatică de lipoproteine, inclusiv LDL și VLDL, la o metabolizare redusă a lipoproteinelor bogate în TG și la afectarea maturării HDL; nivelul plasmatic de PCSK9 este semnificativ mai crescut
Sindrom Cushing	↑	N/↑	↑	↑	cortizolul crește producția hepatică de VLDL și HDL
Hipotiroidism	↑↑↑	↑/N	↑	↑	hormonii tiroidieni stimulează degradarea LDL; tratamentul de substituție cu hormoni tiroidieni contribuie la reducerea valorilor CT și LDLc; factor de risc pentru miopatia indusă de statine
Icter obstructiv (colestază)	↑	↓	-	↑	alterarea secreției biliare în intestin, alături de reducerea producției de HDL prin disfuncție hepatică și tulburări de absorbție intestinală a lipidelor
Etilism cronic	↓/N	↓	↑↑↑	↑	creșterea citokinelor proinflamatorii, alterarea rezistenței la insulină și creșterea producției de VLDL
Consum ocazional de alcool	-	↑	↑↑	-	posibil efect anti-aterogen prin acțiunea asupra Apo A-I și Apo A-II
Corticoterapie	↑	↑	↑/N	↑	corticosteroizii cresc producția hepatică de VLDL și HDL
Diuretice tiazidice	-	-	↑	-	mecanism necunoscut
Tratament cu hormoni estrogeni	↓	↑	↑	↓	hormonii estrogeni cresc producția hepatică de VLDL și cresc expresia receptorilor de LDL
Tratament cu progesteron	↑	↓	↓	↑	progesteronul crește conținutul lipidic hepatic și lipogeneza
Medicație anti-HIV (antiretrovirală)	↑↑	↓	↑	↑	inhibitorii de protează contribuie la reducerea degradării ApoB

Apo A-I – apolipoproteina AI. Apo A-II – apolipoproteina AII. Apo B – apolipoproteina B. CT – colesterol total. HDLc – high-density lipoprotein cholesterol. LDLc – low-density lipoprotein

cholesterol. PCSK9 – proprotein convertază subtilisin/kexina tip 9. TG – trigliceride. VLDL – very low-density lipoprotein.

Bibliografie:

1. Berberich AJ, Hegele RA. A Modern Approach to Dyslipidemia. Endocr Rev. 2022;43(4):611-53.
2. Pappan N, Awosika AO, Rehman A. Dyslipidemia. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.
3. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2011;123(20):2292-333.
4. Authors/Task Force M, Guidelines ESCCfP, Societies ESCNC. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019;290:140-205.
5. Sampson M, Ballout RA, Soffer D, Wolska A, Wilson S, Meeusen J, et al. A new phenotypic classification system for dyslipidemias based on the standard lipid panel. Lipids Health Dis. 2021;20(1):170.
6. Fredrickson DS, Lees RS. A System for Phenotyping Hyperlipoproteinemia. Circulation. 1965;31:321-7.
7. Sharifi M, Futema M, Nair D, Humphries SE. Polygenic Hypercholesterolemia and Cardiovascular Disease Risk. Curr Cardiol Rep. 2019;21(6):43.
8. Trinder M, Francis GA, Brunham LR. Association of Monogenic vs Polygenic Hypercholesterolemia With Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. JAMA Cardiol. 2020;5(4):390-9.
9. D'Erasmo L, Minicocci I, Di Costanzo A, Pigna G, Commodari D, Ceci F, et al. Clinical Implications of Monogenic Versus Polygenic Hypercholesterolemia: Long-Term Response to Treatment, Coronary Atherosclerosis Burden, and Cardiovascular Events. J Am Heart Assoc. 2021;10(9):e018932.
10. Genkil J, Anastasopoulou C, Narayanaswamy M, Sharma S. Polygenic Hypercholesterolemia. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.
11. Regmi M, Rehman A. Familial Hyperchylomicronemia Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.
12. Davidson M, Stevenson M, Hsieh A, Ahmad Z, Roeters van Lennep J, Crowson C, Witztum JL. The burden of familial chylomicronemia syndrome: Results from the global IN-FOCUS study. J Clin Lipidol. 2018;12(4):898-907 e2.
13. Falko JM. Familial Chylomicronemia Syndrome: A Clinical Guide For Endocrinologists. Endocr Pract. 2018;24(8):756-63.
14. Patil K, Gupta N. Lipoprotein Lipase Deficiency: Diet is the Key! Indian J Pediatr. 2021;88(2):111-2.
15. Roy A, Samanta T, Purkait R, Mukherji A, Ganguly S. Etiology, clinical spectrum and outcome of metabolic liver diseases in children. J Coll Physicians Surg Pak. 2013;23(3):194-8.
16. Gallo A, Beliard S, D'Erasmo L, Bruckert E. Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS): Recent Data on Diagnosis and Treatment. Curr Atheroscler Rep. 2020;22(11):63.
17. Kose E, Armagan C, Teke Kisa P, Onay H, Arslan N. Severe hyperchylomicronemia in two infants with novel APOC2 gene mutation. J Pediatr Endocrinol Metab. 2018;31(11):1289-93.
18. Kuthiroly S, Yesodharan D, Radhakrishnan N, Ganapathy A, Mannan AU, Hoffmann MM, Nampoothiri S. Lipoprotein Lipase Deficiency. Indian J Pediatr. 2021;88(2):147-53.

19. Pingitore P, Lepore SM, Pirazzi C, Mancina RM, Motta BM, Valenti L, et al. Identification and characterization of two novel mutations in the LPL gene causing type I hyperlipoproteinemia. J Clin Lipidol. 2016;10(4):816-23.
20. Williams L, Rhodes KS, Karmally W, Welstead LA, Alexander L, Sutton L, et al. Familial chylomicronemia syndrome: Bringing to life dietary recommendations throughout the life span. J Clin Lipidol. 2018;12(4):908-19.
21. Wolska A, Dunbar RL, Freeman LA, Ueda M, Amar MJ, Sviridov DO, Remaley AT. Apolipoprotein C-II: New findings related to genetics, biochemistry, and role in triglyceride metabolism. Atherosclerosis. 2017;267:49-60.
22. Brahm A, Hegele RA. Hypertriglyceridemia. Nutrients. 2013;5(3):981-1001.
23. Daley SF, Cusick AS, Reilly E. Familial Hypertriglyceridemia. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.
24. Arai H, Ishibashi S, Bujo H, Hayashi T, Yokoyama S, Oikawa S, et al. Management of type IIb dyslipidemia. J Atheroscler Thromb. 2012;19(2):105-14.
25. Ellis KL, Pang J, Chan DC, Hooper AJ, Bell DA, Burnett JR, Watts GF. Familial combined hyperlipidemia and hyperlipoprotein(a) as phenotypic mimics of familial hypercholesterolemia: Frequencies, associations and predictions. J Clin Lipidol. 2016;10(6):1329-37 e3.
26. Hegele RA, Ban MR, Hsueh N, Kennedy BA, Cao H, Zou GY, et al. A polygenic basis for four classical Fredrickson hyperlipoproteinemia phenotypes that are characterized by hypertriglyceridemia. Hum Mol Genet. 2009;18(21):4189-94.
27. Heidemann BE, Koopal C, Baass A, Defesche JC, Zuurbier L, Mulder MT, et al. Establishing the relationship between familial dysbetalipoproteinemia and genetic variants in the APOE gene. Clin Genet. 2022;102(4):253-61.
28. Hopkins PN, Brinton EA, Nanjee MN. Hyperlipoproteinemia type 3: the forgotten phenotype. Curr Atheroscler Rep. 2014;16(9):440.
29. Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, Brinton EA. Plasma triglycerides and type III hyperlipidemia are independently associated with premature familial coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2005;45(7):1003-12.
30. Sniderman AD, de Graaf J, Thanassoulis G, Tremblay AJ, Martin SS, Couture P. The spectrum of type III hyperlipoproteinemia. J Clin Lipidol. 2018;12(6):1383-9.
31. Kirkpatrick CF, Sikand G, Petersen KS, Anderson CAM, Aspry KE, Bolick JP, et al. Nutrition interventions for adults with dyslipidemia: A Clinical Perspective from the National Lipid Association. J Clin Lipidol. 2023;17(4):428-51.
32. Parks EJ, Hellerstein MK. Carbohydrate-induced hypertriacylglycerolemia: historical perspective and review of biological mechanisms. Am J Clin Nutr. 2000;71(2):412-33.
33. Vodnala D, Rubenfire M, Brook RD. Secondary causes of dyslipidemia. Am J Cardiol. 2012;110(6):823-5.
34. Yanai H, Yoshida H. Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis. Glob Health Med. 2021;3(1):15-23.
35. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. Nat Rev Nephrol. 2018;14(1):57-70.
36. Donahoo WT, Kosmiski LA, Eckel RH. Drugs causing dyslipoproteinemia. Endocrinol Metab Clin North Am. 1998;27(3):677-97.
37. Ergin HE, Inga EE, Maung TZ, Javed M, Khan S. HIV, Antiretroviral Therapy and Metabolic Alterations: A Review. Cureus. 2020;12(5):e8059.

38. Li X, Wang Y, Guan Q, Zhao J, Gao L. The lipid-lowering effect of levothyroxine in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Endocrinol (Oxf). 2017;87(1):1-9.
39. Miller JP. Dyslipoproteinaemia of liver disease. Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1990;4(4):807-32.
40. Pearce EN. Hypothyroidism and dyslipidemia: modern concepts and approaches. Curr Cardiol Rep. 2004;6(6):451-6.
41. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BM, Colao A. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(7):611-29.
42. Ramkumar S, Raghunath A, Raghunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. Acta Cardiol Sin. 2016;32(6):631-9.
43. Shen H, Feng S, Lu Y, Jiang L, Yang T, Wang Z. Correlation between plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and blood lipids in patients with newly diagnosed primary nephrotic syndrome. Ren Fail. 2020;42(1):405-12.
44. Formisano E, Proietti E, Perrone G, Demarco V, Galoppi P, Stefanutti C, Pisciotta L. Characteristics, Physiopathology and Management of Dyslipidemias in Pregnancy: A Narrative Review. Nutrients. 2024;16(17).
45. Verges B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? Diabetologia. 2015;58(5):886-99.
46. De Oliveira ESER, Foster D, McGee Harper M, Seidman CE, Smith JD, Breslow JL, Brinton EA. Alcohol consumption raises HDL cholesterol levels by increasing the transport rate of apolipoproteins A-I and A-II. Circulation. 2000;102(19):2347-52.
47. Patel P, Preuss CV. Thiazide Diuretics. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.
48. Jeong KJ, Mukae M, Lee SR, Kim SY, Kim SH, Cho YE, et al. Progesterone increases hepatic lipid content and plasma lipid levels through PR- B-mediated lipogenesis. Biomed Pharmacother. 2024;172:116281.

Capitolul 38.4. Hipercolesterolemia familială

Laura Gaiță

38.4.1. Definiție și clasificare

Hipercolesterolemia familială (HF) este, în mod clasic, definită ca o afecțiune genetică, monogenică, autozomal dominantă, determinată de mutații la nivelul unor gene care codează proteine implicate în metabolismul particulelor de LDL, cu reducerea catabolismului lor. Pacienții cu HF sunt expuși la un nivel foarte înalt de LDLc încă de la naștere și, astfel, la un risc crescut de evenimente cardiovasculare de la vârste tinere. Acest tip de dislipidemie are o prevalență de 1/200-1/300 sau chiar mai crescută în anumite populații și este una din cele mai frecvent întâlnite afecțiuni genetice cunoscute.[1,2]

În funcție de numărul alelelor afectate de mutații, HF poate fi heterozigotă (o singură alelă afectată) sau homozigotă (ambele alele afectate).

HF heterozigotă este întâlnită la 1/200-1/300 persoane din populația generală și se caracterizează prin creșterea valorilor LDLc de aproximativ 2-3 ori față de valoarea normală, cu apariția bolii coronariene înaintea vârstei de 55-60 ani. HF homozigotă, mult mai rar întâlnită, are o prevalență estimată de 1/160000-1/300000 și se caracterizează prin valori extreme ale LDLc, deseori chiar >500 mg/dL, cu evenimente cardiovasculare care pot să apară în copilărie sau adolescență, în absența tratamentului.[1,3,4]

38.4.2. Etiopatogenie

Cele trei mutații genetice principale cunoscute în HF sunt clasificate ca:

- defecte ale receptorului LDL (cele mai frecvente) – localizate la nivelul genei LDLR (19p13.2);
- defecte la nivelul apolipoproteinei B (Apo B) – localizate la nivelul genei 2p24.1;
- defecte la nivelul proprotein convertazei subtilisin/kexinei tip 9 (PCSK9) – localizate la nivelul genei 1p32.3.

Peste 1600 de mutații genetice diferite ale genei LDLR sunt detectate la 85-90% dintre pacienții cu HF, cu reducerea legării particulei LDL de receptor și, astfel, cu reducerea preluării LDL în hepatocite și acumularea sa în circulația sanguină. Mai rar, în aproximativ 10% din cazuri, mutația (cel mai frecvent apărută la nivelul Arg3500Gln) este identificată la nivelul genei Apo B-100, ligandul particulei LDL pentru receptorul său, fapt care afectează legarea particulei de receptor și contribuie la reducerea îndepărtării LDL din circulația sanguină. Totodată, în mai puțin de 5% din cazuri, defectul apare la nivelul genei PCSK9, cu creșterea activității acestei proteine și reducerea reciclării receptorilor LDL, cu degradarea lor lizozomală, reducerea numărului receptorilor disponibili la suprafața hepatocitelor și cu acumularea LDL în circulația sanguină. Cu toate acestea, doar mutațiile severe ale PCSK9 pot duce la apariția HF.[3,5,6]

În anumite cazuri de pacienți cu un fenotip clasic de HF, au fost descoperite mutații la nivelul altor gene care ar putea explica creșterea nivelului LDLc precum mutațiile la nivelul unui membru al familiei proteinelor adaptoare de transducere a semnalului 1 (STAP1), iar în alte cazuri, identificate într-o proporție tot mai crescută în cele mai recente studii populaționale, nu este descoperită nicio mutație, fapt care ar putea fi explicat prin existența unor mutații încă neexplorate sau prin existența unui defect poligenic, tot mai frecvent menționat în literatura de specialitate.[1,3,7]

38.4.3. Diagnostic

Pentru diagnosticul HF, este necesară efectuarea unei anamneze detaliate și a unui examen clinic complet, deși, deseori, pacienții, în absența unui eveniment cardiovascular, pot fi asimptomatici.

Anamneza poate evidenția simptomele unei boli coronariene sau a unei alte localizări a bolii cardiovasculare aterosclerotice, prezența unui eveniment cardiovascular în antecedentele personale patologice sau existența unei rude de gradul I cu boală cardiovasculară aterosclerotică prematură sau cu niveluri crescute ale LDLc în antecedentele heredocolaterale. În ceea ce privește *examenul clinic*, acesta poate evidenția prezența xantelasmelor, arcului cornean, xantoamelor tendinoase sau tuberoase, deși acestea apar doar într-o proporție scăzută a pacienților cu HF și pot fi uneori prezente chiar și la pacienții fără această afecțiune. Xantelasmele sunt depozite lipidice subcutanate, bogate în colesterol, ce apar sub formă de formațiuni gălbui, localizate cel mai frecvent la nivel palpebral. Arcul cornean poate fi evidențiat prin inspecția oculară directă, sub forma unei colorații albicioase sau gri-albăstrui dispuse de-a lungul marginii corneei și, deși poate să apară și la persoane fără HF, prezența sa la vârste <45 ani poate sugera prezența acestui tip de dislipidemie. Nu în ultimul rând, xantoamele tendinoase sau tuberoase sunt depozite lipidice bogate în colesterol sub forma unor noduli subcutanați și observate de-a lungul tendoanelor extensoare ale degetelor, tendonului ahilean sau periarticular.[8,9]

Cu toate acestea, suspiciunea de HF apare, de cele mai multe ori, în urma efectuării *investigațiilor de laborator* ce evidențiază valori foarte crescute ale LDLc și ale colesterolului total, pe când HDLc și trigliceridele sunt, de obicei, normale.

Majoritatea ghidurilor de specialitate recomandă ca acest diagnostic să fie luat în considerare la adulții cu LDLc persistent crescut >190 mg/dL (4,9 mmol/L) sau la copiii cu LDLc persistent crescut >160 mg/dL (4,1 mmol/L), în special în prezența antecedentelor heredocolaterale de boală coronariană prematură, dar și în cazul oricărui pacient cu boală coronariană prematură.

Diagnosticul este, de regulă, unul clinic, dar se recomandă și confirmarea prin testare genetică, acolo unde este posibil, deși HF nu poate fi exclusă în cazul în care nu este identificată vreo mutație.

Chiar dacă nu există criterii unitare pentru diagnosticul HF, există mai multe scoruri utilizate la nivel global, dintre care două, criteriile Dutch Lipid Clinic Network și criteriile Simon Broome sunt cele mai cunoscute, singurele care înglobează testarea genetică și cu o valoare predictivă comparabilă. Cele două scoruri sunt prezentate în Tabelul 38.4.1. și 38.4.2.[10]

Tabelul 38.4.1. Criteriile Dutch Lipid Clinic Network

Criteriu	**Scor**
Antecedente heredocolaterale	
Rudă de gradul I cu boală coronariană sau vasculară prematură (bărbați < 55 ani; femei <60 ani) *sau* Rudă de gradul I cu LDLc >percentila 95	1
Rudă de gradul I cu xantoame tendinoase și/sau arc cornean *sau* Copii <18 ani cu LDLc > percentila 95	2
Antecedente personale patologice	
Boală coronariană prematură (bărbați <55 ani; femei <60 ani)	2
Boală cerebrovasculară sau boală arterială periferică	1
Examen clinic	
Xantoame tendinoase	6
Arc cornean <45 ani	4
LDLc	
LDLc ≥325 mg/dL (8,5 mmol/L)	8
LDLc 251-325 mg/dL (6,5-8,4 mmol/L)	5
LDLc 190-250 mg/dL (5-6,4 mmol/L)	3
LDLc 155-190 mg/dL (4-4,9 mmol/L)	1

Testare genetică	
Mutații la nivelul genei receptorului LDL, Apo B sau PCSK9	8
Alegeți doar un singur scor în fiecare grupă, cel mai potrivit. **Diagnosticul se bazează pe numărul total de puncte obținut.**	
HF certă: >8 puncte	
HF probabilă: 6-8 puncte	
HF posibilă: 3-5 puncte	

Apo B – apolipoproteina B. CT – colesterol total. HF – hipercolesterolemie familială. LDL – low-density lipoprotein. LDLc – colesterol LDL. PCSK9 – proprotein convertaza subtilisin/kexina tip 9. Pentru a transforma CT și LDLc din mmol/L în mg/dL, valoarea se înmulțește cu 38,67 (aproximativ 40).

Tabelul 38.4.2. Criteriile Simon Broome

Criteriu			**HF**
Prezența unei mutații cunoscute a fi cauză de HF (gena receptorului LDL, Apo B sau PCSK9)			Certă
LDLc >190 mg/dL (4,9 mmol/L) la adulți/ >155 mg/dL (4 mmol/L) la copii *sau* CT >290 mg/dL (7,5 mmol/L) la adulți/ >260 mg/dL (6,7 mmol/L) la copii	+	Xantoame tendinoase sau dovezi ale acestor semne la rude de gradul I sau II	Certă
LDLc >190 mg/dL (4,9 mmol/L) la adulți/ >155 mg/dL (4 mmol/L) la copii *sau* CT >290 mg/dL (7,5 mmol/L) la adulți/ >260 mg/dL (6,7 mmol/L) la copii	+	Antecedente heredocolaterale de infarct miocardic acut <50 ani la o rudă de gradul II sau <60 ani la o rudă de gradul I *sau* Antecedente heredocolaterale de niveluri crescute de CT >290 mg/dL (7,5 mmol/L) la o rudă adultă de gradul I sau II/ >260 mg/dL (6,7 mmol/L) în cazul copiilor, fraților sau surorilor <16 ani	Posibilă

Apo B – apolipoproteina B. CT – colesterol total. HF – hipercolesterolemie familială. LDL – low-density lipoprotein. LDLc – colesterol LDL. PCSK9 – proprotein convertaza subtilisin/kexina tip 9. Pentru a transforma CT și LDLc din mmol/L în mg/dL, valoarea se înmulțește cu 38,67 (aproximativ 40).

În momentul în care este diagnosticat un caz de HF, denumit și pacient-index, se recomandă efectuarea screeningului în cascadă (spre deosebire de screeningul selectiv care este, în prezent, mult mai utilizat în practica clinică) pentru a identifica întâi rudele de gradul I cu această afecțiune, iar ulterior chiar rudele de gradul II sau III.[10,11]

În prezent, anumiți autori propun screeningul universal al populației pediatrice, ca modalitate de a diagnostica și trata cât mai devreme acești pacienți, în contextul prevalenței atât de crescute a HF.[12] În ceea ce privește tipurile de HF, o valoare a LDLc >400 mg/dL (10 mmol/L) este sugestivă pentru HF homozigotă, în special în prezența xantoamelor la o vârstă <10 ani sau în cazul unor valori crescute ale LDLc la ambii părinți, iar confirmarea este dată de identificarea variantelor patogene bialelice la testarea genetică.[13]

38.4.4. Tratament

Prin nivelul crescut al LDLc la care este expus pacientul, în absența tratamentului, HF contribuie la apariția bolii cardiovasculare aterosclerotice la vârste tinere cu un risc de cel puțin 10 ori mai crescut decât al persoanelor fără HF, conform unor autori. Astfel, prezența acestui diagnostic

încadrează pacienții în categoria riscului cardiovascular înalt, iar dacă este prezent și un alt factor de risc major, în categoria riscului cardiovascular foarte înalt.

În ceea ce privește țintele terapeutice, acestea sunt superpozabile, în cele mai multe cazuri, celor recomandate pacienților aflați în aceeași categorie de risc, fără HF și vor fi discutate în subcapitolul 39.2.

Pentru a atinge și menține valorile LDLc în țintă, în special în cazul pacienților cu HF forma heterozigotă, sunt recomandate intervenții non-farmacologice și farmacologice, similare pacienților aflați în aceeași categorie de risc fără HF, intervenții ce vor fi discutate în capitolul 40.[1,14]

Cu toate acestea, la pacienții cu HF forma homozigotă în care intervențiile uzuale nu sunt suficiente pentru a atinge și menține LDLc în valori optime, se recomandă utilizarea unor agenți farmacologici precum *lomitapid* (inhibitor al proteinei de transfer microsomal al trigliceridelor) sau *evinacumab* (anticorp monoclonal ce vizează ANGPTL3, proteina 3 angiopoietin-like) despre care se va discuta în subcapitolul 40.7., alături de *afereza lipoproteinelor* (AFLP) sau, în anumite cazuri, chiar transplantul hepatic.[1,13]

AFLP constă în îndepărtarea fizică a lipoproteinelor (LP) din sânge și este utilizată în cazul în care stilul de viață și tratamentul farmacologic în doze maxime nu sunt capabile să reducă LP la un nivel acceptabil. Această procedură nu este utilizată pe scară largă, dar la pacienții care au indicație, poate avea efecte importante asupra nivelurilor de LP și contribuie, totodată, la reducerea morbidității si mortalității cardiovasculare.[15-18]

În general, AFLP este recomandată în cazul pacienților cu HF homozigotă care nu prezintă un răspuns adecvat la medicamentele hipolipemiante, situație în care intervenția trebuie inițiată cât mai rapid posibil.

AFLP poate fi luată în considerare și la pacienții cu niveluri crescute de LDLc dacă au boală cardiovasculară aterosclerotică progresivă și dacă țintele terapeutice nu sunt atinse sub terapie medicamentoasă maximală.

Indicațiile pentru AFLP ale National Lipid Association sunt:[19]

1. HF homozigotă cu LDLc ≥300 mg/dL (sau non-HDLc ≥330 mg/dL);
2. HF heterozigotă cu LDLc ≥300 mg/dL (sau non-HDLc ≥330 mg/dL) și 0-1 factori de risc cardiovascular (CV);
3. HF heterozigotă cu LDLc ≥200 mg/dL (sau non-HDLc ≥230 mg/dL) și risc CV înalt: 2 factori de risc sau/și Lp(a) ≥50 mg/dL;
4. HF heterozigotă cu LDLc ≥160 mg/dL (sau non-HDLc ≥190 mg/dL) și risc CV foarte înalt: boală CV aterosclerotică, indiferent de localizare sau diabet zaharat.

Indicațiile pentru AFLP ale FDA sunt:[20,21]

1. HF homozigotă cu LDLc >500 mg/dL;
2. HF heterozigotă cu LDLc ≥300 mg/dL;
3. HF heterozigotă cu LDLc ≥100 mg/dL și boală CV aterosclerotică documentată (coronariană sau arterială periferică);
4. HF heterozigotă cu Lp(a) >60 mg/dL și LDLc >100 mg/dL și boală CV aterosclerotică documentată (coronariană sau arterială periferică).

AFLP este recomandată și în cazul femeilor gravide cu HF homozigotă sau heterozigotă, dacă este disponibilă, pentru a reduce nivelul LDLc, în condițiile în care majoritatea agenților farmacologici sunt contraindicați în timpul sarcinii.[22] Totodată, la copiii cu HF homozigotă și niveluri foarte crescute ale LDLc, AFLP poate fi inițiată înainte de pubertate.[21]

Există mai multe metode de AFLP dintre care HELP (Heparin-induced extracorporal LDL precipitation), DALI (Direct adsorption of lipoproteins), Liposorber (Dextran sulfate), MONET (Lipid

filtration), TheraSorb (Apolipoprotein B antibodies) etc. O sesiune durează, de regulă, între 2 și 4 ore și se efectuează, de obicei, săptămânal sau la două săptămâni.

AFLP reduce LDLc, acut, cu 73-80% din valoarea de bază, cu o scădere medie pe intervalul dintre afereze de 35-45%, efecte independente de receptorii LDL (Figura 38.4.1.). Alături de acestea, apare scăderea semnificativă a Lp(a), o scădere ușoară a nivelului trigliceridelor serice și se remarcă multiple efecte benefice pleiotrope asupra disfuncției endoteliale, coagulării și trombozei, inflamației și stresului oxidativ, cu consecințe favorabile asupra evenimentelor cardiovasculare majore și încetinirii progresiei stenozei aortice.[20,23] AFLP este, în general, bine tolerată și doar în cazul unor pacienți poate să apară scăderea tensiunii arteriale, iar în cazul aferezei de lungă durată, poate să apară anemia feriprivă.[24,25]

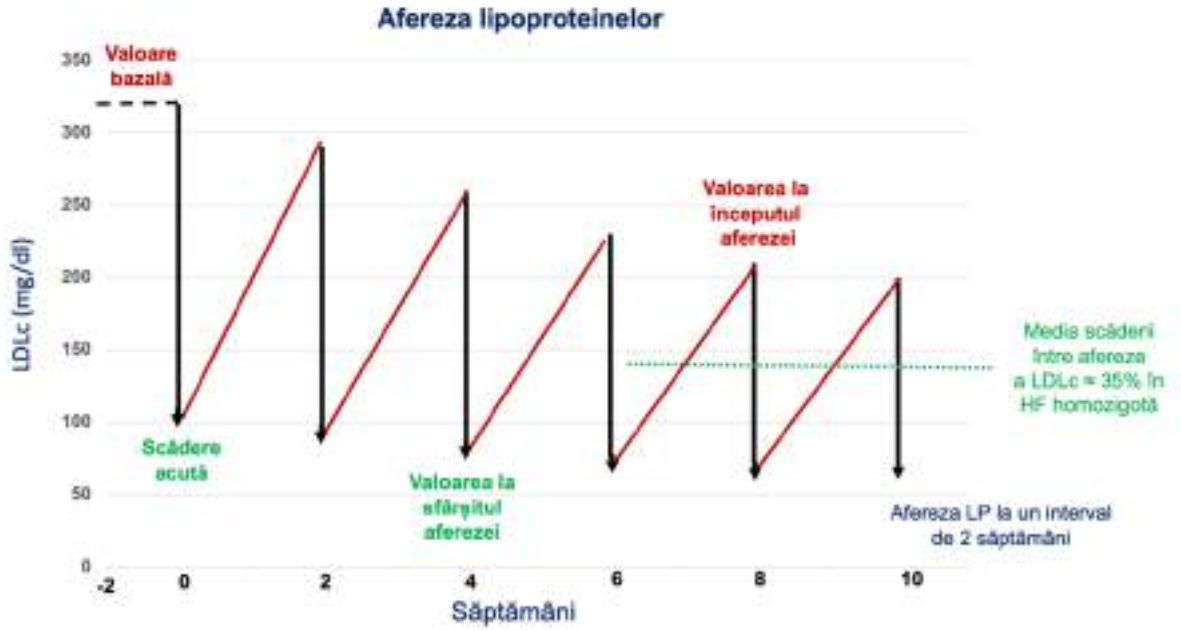


Figura 38.4.1. Efectele aferezei lipoproteinelor asupra nivelului LDLc

Bibliografie:

1. Raal FJ, Hovingh GK, Catapano AL. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. Atherosclerosis. 2018;277:483-92.
2. Suryawanshi YN, Warbhe RA. Familial Hypercholesterolemia: A Literature Review of the Pathophysiology and Current and Novel Treatments. Cureus. 2023;15(11):e49121.
3. Vallejo-Vaz AJ, Ray KK. Epidemiology of familial hypercholesterolaemia: Community and clinical. Atherosclerosis. 2018;277:289-97.
4. Sawhney JPS, Madan K. Familial hypercholesterolemia. Indian Heart J. 2024;76 Suppl 1(Suppl 1):S108-S12.
5. Safarova MS, Kullo IJ. My Approach to the Patient With Familial Hypercholesterolemia. Mayo Clin Proc. 2016;91(6):770-86.
6. Saint-Jore B, Varret M, Dachet C, Rabes JP, Devillers M, Erlich D, et al. Autosomal dominant type IIa hypercholesterolemia: evaluation of the respective contributions of LDLR and APOB gene defects as well as a third major group of defects. Eur J Hum Genet. 2000;8(8):621-30.
7. Sniderman AD, Glavinovic T, Thanassoulis G. Key Questions About Familial Hypercholesterolemia: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2022;79(10):1023-31.
8. Pejic RN. Familial hypercholesterolemia. Ochsner J. 2014;14(4):669-72.
9. Vaezi Z, Amini A. Familial Hypercholesterolemia. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.

10. McGowan MP, Hosseini Dehkordi SH, Moriarty PM, Duell PB. Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. J Am Heart Assoc. 2019;8(24):e013225.
11. Constantin AT, Streata I, Covacescu MS, Riza AL, Rosca I, Delia C, et al. Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia in a Pediatric Group: A Romanian Showcase. Diagnostics (Basel). 2023;13(12).
12. Tada H, Takamura M, Kawashiri MA. Familial Hypercholesterolemia: A Narrative Review on Diagnosis and Management Strategies for Children and Adolescents. Vasc Health Risk Manag. 2021;17:59-67.
13. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. Eur Heart J. 2023;44(25):2277-91.
14. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-88.
15. Feingold KR. Lipoprotein Apheresis. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA)2000.
16. Moriarty PM. Lipoprotein apheresis: present and future uses. Curr Opin Lipidol. 2015;26(6):544-52.
17. Moriarty PM, Hemphill L. Lipoprotein Apheresis. Endocrinol Metab Clin North Am. 2016;45(1):39-54.
18. Stefanutti C, Thompson GR. Lipoprotein apheresis in the management of familial hypercholesterolaemia: historical perspective and recent advances. Curr Atheroscler Rep. 2015;17(1):465.
19. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 - executive summary. J Clin Lipidol. 2014;8(5):473-88.
20. Gianos E, Duell PB, Toth PP, Moriarty PM, Thompson GR, Brinton EA, et al. Lipoprotein Apheresis: Utility, Outcomes, and Implementation in Clinical Practice: A Scientific Statement From the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2024;44(12):e304-e21.
21. Reijman MD, Kusters DM, Groothoff JW, Arbeiter K, Dann EJ, de Boer LM, et al. Clinical practice recommendations on lipoprotein apheresis for children with homozygous familial hypercholesterolemia: an expert consensus statement from ERKNet and ESPN. medRxiv. 2023.
22. Graham DF, Raal FJ. Management of familial hypercholesterolemia in pregnancy. Curr Opin Lipidol. 2021;32(6):370-7.
23. Anderer S. New American Heart Association Scientific Statement on Lipoprotein Apheresis. JAMA. 2024.
24. Schatz U, Arneth B, Siegert G, Siegels D, Fischer S, Julius U, Bornstein SR. Iron deficiency and its management in patients undergoing lipoprotein apheresis. Comparison of two parenteral iron formulations. Atheroscler Suppl. 2013;14(1):115-22.
25. Wang A, Richhariya A, Gandra SR, Calimlim B, Kim L, Quek RG, et al. Systematic Review of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Apheresis for the Treatment of Familial Hypercholesterolemia. J Am Heart Assoc. 2016;5(7).

Capitolul 38.5. Receptori implicați în metabolismul lipoproteinelor

Adina Braha

Metabolismul lipidic cuprinde procese biochimice complexe prin care lipidele sunt transformate, utilizate sau depozitate în organism. În cadrul acestor procese, receptorii celulari intervin în reglarea interacțiunii dintre celule și lipide. Există mai multe tipuri de receptori care acționează prin mecanisme multiple pe care le prezentăm în Tabelul 38.5.1.[1,2]

Tabel 38.5.1. Familia receptorilor implicați în metabolismul lipidic și rolurile acestora

Tip	**Reprezentanți**	**Rol**	**Distribuție tisulară**	**Relevanță clinică**
Receptori lipoproteine	VLDLR[3]	Se leagă de Apo E Internalizează remnanții VLDL	Inimă, mușchi scheletici, țesut adipos și creier, absent la nivel hepatic	Implicat în acumularea lipidică de la nivel muscular în obezitate și DZ
	LDLR[4]	Se leagă de Apo B-100 Internalizează LDL pentru degradare lizozomală	Predominant hepatic	Mutații ale genei LDLR cauzează hipercolesterolemie familială [5]
	LRP1[6]	Recunoaște Apo E de pe remnanții de chilomicroni și IDL	Ficat, țesut adipos endoteliu vascular, creier	Defecte în LRP1 duc la dislipidemie tip III (disbetalipoproteinemie)
	HDLR	Se leagă de Apo A-I, A-II și A-IV	Celulele adipoase, endoteliul vascular, fibroblaste și țesuturile steroidogene	Transportul invers al colesterolului
Receptori nucleari[7,8]	PPARα PPARɣ PPARβ	Reglarea genelor implicate în metabolismul lipidic, oxidarea acizilor grași, depozitare și inflamație	PPARα în ficat, rinichi, inimă și mușchi, respectiv PPARɣ ubicuitar dar mai ales țesut adipos, glandă mamară	Reglează catabolismul și depozitarea lipidelor [9]
Receptori scavenger[10]	SR-A1	Ligand oxLDL	Macrofage	Internalizare LDL oxidat
	CD36	Ligand oxLDL, acizi grași	Macrofage, endoteliu	Inflamație, insulinorezistență
	LOX-1	Ligand oxLDL	Celule endoteliale	Disfuncție endotelială
	SR-BI[11]	Ligand HDL, LDL nativ	Hepatocite, steroidogene	Transport revers de colesterol

VLDLR = receptor lipoproteine cu densitate foarte mică; apo= apoproteine; LDLR = receptor lipoproteine cu densitate mică; LRP1 = proteină-1 legată de receptorul LDL; HDLR = receptor lipoproteine cu densitate mare; PPARα: receptor alfa activat de proliferatorul peroxizomilor; PPARγ: receptor gamma activat de proliferatorul peroxizomilor; PPARβ = receptor beta activat de proliferatorul peroxizomilor; SR-A1 = SCARA1 sau receptor 1 de captare a macrofagelor; CD36 = FAT sau translocază de acizi grași; LOX-1 = receptor 1 de LDL oxidat de tip lectină; SR-BI = receptor de captare clasa B tip I.

Familia receptorilor LDL (LDLR) este un grup de receptori de suprafață celulară, similari structural, care recunosc și internalizează prin endocitoză, în mod specific, diverși liganzi extracelulari, fie singuri, fie în asociere cu coreceptori de membrană. Acești receptori joacă roluri cruciale în homeostazia colesterolului, dezvoltarea fetală și diverse alte funcții fiziologice.[12]

Receptorii LDL (LDLR) sunt principalii receptori de colesterol, prezenți pe suprafața majorității celulelor și care acționează pentru reglarea homeostaziei intracelulare a colesterolului. LDLR sunt proteine de suprafață celulară, de 115kD, care recunosc Apo B-100, prezentă în VLDL, IDL, LDL și, probabil, Apo-E. Gena LDLR este situată pe brațul scurt al cromozomului 19 (19p13.2) și cuprinde 18 exoni; 13 din cei 18 exoni ai genei ce codifică receptorul LDL au secvențe omoloage cu alte gene care codifică proteine diferite.[13]

LDLR recunoaște și leagă particulele de colesterol prin intermediul Apo B-100. Complexul LDLR-LDL este internalizat prin endocitoză. Odată ajuns în interiorul celulei, LDLR se separă de ligandul său LDL, care este degradat enzimatic în lizozomi, în timp ce receptorul este recirculat la suprafața celulei. Sinteza LDLR este puternic reglată de concentrația intracelulară de colesterol, când aceasta scade, crește producția de LDLR și invers.[13] Ca structură sunt alcătuiți din cinci segmente distincte din punct de vedere funcțional:[14]

- domeniul 1 (domeniul de legare): cuprinde partea N-terminală (280 de aminoacizi), fiind situat în afara celulei, el fiind situsul de legare pentru Apo B-100. Acest segment este bogat în cisteină care formează legături disulfidice și are mai multe reziduuri de glutamat și aspartat care permit interacțiunea acestuia cu Apo B-100; domeniul 1 este codificat de exonii 2-6 ai genei LDLR;
- domeniul 2 este omolog cu precursorul factorului de creștere epidermală, având două lanțuri N-oligozaharidice; această regiune este esențială pentru eliberarea ligandului și reciclarea receptorului; el este codificat de exonii 7-14;
- domeniul 3 este bogat în reziduuri de serină și treonină glicozilată; codificat de exonul 15;
- domeniul 4 (domeniu transmembranar) este un α-helix cu 22 de aminoacizi, hidrofob, care traversează bistratul lipidic al membranei plasmatice; este codificat de exonul 16;
- domeniul 5 (domeniul terminal "coada" receptorului) include capătul C-terminal al LDLR (50 de aminoacizi) fiind orientat spre citosol; el conferă receptorului capacitatea de a se deplasa la nivelul membranei și de a fi endocitat.

Receptorul VLDL (VLDLR) este un receptor lipoproteic transmembranar din familia receptorilor LDL, codificat de gena VLDLR localizată la nivelul cromozomului 9p24.2. Este prezent pe scară largă în toate țesuturile corpului, inclusiv în inimă, mușchi scheletici, țesut adipos și creier, dar este absent la nivel hepatic. Acest receptor are un rol important în metabolismul lipoproteinelor care conțin Apo E.[3]

Receptorii remnanților de chilomicroni au rolul de a prelua și metaboliza particulele bogate în trigliceride (remnanți de chilomicroni și VLDL). Aceștia au ca reprezentant principal LDL Receptor-Related Protein 1 (LRP1),[15] ligandul principal fiind Apo E, care se găsește pe suprafața remnanților de chilomicroni și VLDL. Sunt abundenți în țesuturile hepatice, cerebrale și placentare. Sinteza sa nu este afectată de nivelurile intracelulare de colesterol. [16,17]Apo C-I poate inhiba legarea Apo E la LRP1, ceea ce determină o încetinire a clearance-ului remnanților de chilomicroni și VLDL din sânge, crescând riscul de ateroscleroză.[18] Defecte în LRP1 duc la dislipidemie tip III (disbetalipoproteinemia).[19] Gena LRP1 este localizată pe cromozomul 12q13.3.[20]

Receptorii scavenger se găsesc la suprafața macrofagelor și sunt mai puțin specifici decât cei anteriori. Sunt diferiți de receptorii LDL, se leagă de LDL modificat chimic și joacă un rol important în absorbția lipoproteinelor modificate de către macrofage. Interacțiunea dintre receptorul scavenger și ligand inițiază cascade de semnalizare care reglează activarea macrofagelor, metabolismul lipidic și

căile inflamatorii, ceea ce poate influența dezvoltarea și stabilitatea plăcii aterosclerotice. Sinteza sa nu este reglată ca cea a receptorului LDL.[10]

SR-A1 (numit și SCARA1 sau *macrophage scavenger receptor 1*) este un receptor exprimat predominant la nivelul macrofagelor unde internalizează LDL modificate (acetilate sau oxidate), ceea ce duce la formarea de celule spumoase – element cheie în plăcile de aterom. Se are în vedere ca țintă terapeutică inactivarea SR-A1 pentru prevenția aterosclerozei și controlul inflamației cronice. [21]

CD36 (numit și FAT – *fatty acid translocase*) este exprimat la nivelul macrofagelor, adipocitelor, miocitelor, celulelor endoteliale, trombocitelor și la nivelul unor celule epiteliale, unde facilitează captarea, depozitarea și oxidarea AGL. La nivelul macrofagelor internalizează LDL oxidat la fel ca SR-A1. Supraexpresia CD36 este asociată cu rezistența la insulină și lipotoxicitate. CD36 exprimat la nivelul trombocitelor se pare că ar crește riscul de evenimente trombotice la persoanele cu dislipidemie și DZ. [22]

LOX-1 (numit și *Lectin-like oxidized LDL receptor*-1) se găsește la nivelul celulelor endoteliale și musculare netede vasculare, macrofage, trombocite și cardiomiocite, unde internalizează LDL oxidat, [23,24] determinând disfuncție endotelială, formarea celulelor spumoase [25] și remodelarea plăcii de aterom.[24]

SR-BI (numit și *Scavenger Receptor Class B Type I*) este un receptor membranar multifuncțional cu afinitate mare pentru HDL, și nu numai, fiind exprimat la nivelul ficatului, celulelor steroidogene (din suprarenale, ovare, testicule), dar și la nivelul macrofagelor, celulelor endoteliale și trombocitelor. Este implicat în transportul revers al colesterolului esterificat, reducând semnificativ dezvoltarea și severitatea aterosclerozei. Absența acestui receptor accelerează procesul de ateroscleroză și crește riscul de infarct miocardic și deces prematur.[26–29]

Receptorii HDL sunt prezenți în celulele adipoase, endoteliul vascular, fibroblaste și țesuturile steroidogene. Se leagă de Apo A-I, A-II și A-IV. Interacțiunea HDL cu receptorul inițiază o cascadă de transducție a semnalului care promovează transferul colesterolului intracelular la membrana plasmatică și la HDL (în țesuturile steroidogene, transferul de colesterol este inversat).[30]

Receptorul HDL nu mediază endocitoza, ci permite doar livrarea selectivă a lipidelor către și de la lipoproteinele HDL. Prin medierea transferului de colesterol de la membrana plasmatică la lipoproteina HDL, receptorul HDL facilitează transportul invers al colesterolului. Receptorul HDL este un receptor scavenger de clasa B, denumit SR-B1. Acest receptor este cel mai abundent în ficat, ovare și glandele suprarenale.[31]

Receptorii nucleari, clasa lor este formată din trei membri, PPARα, PPARγ și PPARβ. Ei sunt factori de transcripție activați de ligand,[32,33] se leagă de situsuri specifice de ADN și acționează ca senzori de acizi grași pentru a controla metabolismele esențiale pentru homeostazia energetică. Activitatea PPAR-urilor este modulată de dietă, starea nutrițională și starea metabolică.[9] PPARγ este reglatorul principal al adipogenezei, fiind exprimat predominant în țesutul adipos în comparație cu alte țesuturi și este indus în timpul diferențierii adipocitelor. Activarea PPARα reduce nivelul TG și este implicată în reglarea homeostaziei energetice. Activarea PPARγ determină creșterea sensibilității la insulină și îmbunătățește metabolismul glucozei, în timp ce activarea PPARβ îmbunătățește metabolismul acizilor grași.[34]

Bibliografie:

1. Badimon L, Chiva-Blanch G. Lipid metabolism in dyslipidemia and familial hypercholesterolemia. The Molecular Nutrition of Fats. 2018 Jan 1;307–22.

2. Kuhbandner K, Herz J, Pohlkamp T. Lipoprotein receptors. Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes [Internet]. 2021 [cited 2025 Jun 26];583–622. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128240489000183

3. Casso FMJ, Farzam K. Biochemistry, Very Low Density Lipoprotein. StatPearls [Internet]. 2022 Dec 4 [cited 2025 Jun 26]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK587400/
4. Goldstein JL, Brown MS. Binding and degradation of low density lipoproteins by cultured human fibroblasts. Comparison of cells from a normal subject and from a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. J Biol Chem [Internet]. 1974 [cited 2025 Jun 28];249(16):5153–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4368448/
5. Brown MS, Dana SE, Goldstein JL. Regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity in cultured human fibroblasts. Comparison of cells from a normal subject and from a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. J Biol Chem [Internet]. 1974 [cited 2025 Jun 28];249(3):789–96. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4359767/
6. LRP1 - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cited 2025 Jun 26]. Available from: https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/lrp1
7. Howie D, Bokum A Ten, Necula AS, Cobbold SP, Waldmann H. The role of lipid metabolism in T lymphocyte differentiation and survival. Front Immunol [Internet]. 2018 Jan 12 [cited 2025 Jun 26];8(JAN):322986. Available from: www.frontiersin.org
8. Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): Nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation. Inflammation Research [Internet]. 2000 [cited 2025 Jun 28];49(10):497–505. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11089900/
9. Wang YX. PPARs: diverse regulators in energy metabolism and metabolic diseases. Cell Research 2010 20:2 [Internet]. 2010 Jan 26 [cited 2025 Jun 28];20(2):124–37. Available from: https://www.nature.com/articles/cr201013
10. Alquraini A, El Khoury J. Scavenger receptors. Curr Biol [Internet]. 2020 Jul 20 [cited 2025 Jun 28];30(14):R790. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7768803/
11. Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, Xu S, Hobbs HH, Kriegert M. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. Science (1979) [Internet]. 1996 Jan 26 [cited 2025 Jun 28];271(5248):518–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8560269/
12. Low-Density Lipoprotein Receptor (LDLR) Family Orchestrates Cholesterol Homeostasis - PMC [Internet]. [cited 2025 Jun 28]. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3313535/
13. Südhof TC, Goldstein JL, Brown MS, Russell DW. The LDL receptor gene: A mosaic of exons shared with different proteins. Science (1979). 1985;228(4701):815–22.
14. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science (1979) [Internet]. 1986 [cited 2025 Jun 28];232(4746):34–47. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3513311/
15. Herz J, Strickland DK. LRP: a multifunctional scavenger and signaling receptor. Journal of Clinical Investigation [Internet]. 2001 Sep 15 [cited 2025 Jun 26];108(6):779–84. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11560943/
16. Rouland A, Masson D, Lagrost L, Vergès B, Gautier T, Bouillet B. Role of apolipoprotein C1 in lipoprotein metabolism, atherosclerosis and diabetes: a systematic review. Cardiovascular Diabetology 2022 21:1 [Internet]. 2022 Dec 5 [cited 2025 Jun 28];21(1):1–18. Available from: https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-022-01703-5
17. Shachter NS. Apolipoproteins C-I and C-III as important modulators of lipoprotein metabolism. Curr Opin Lipidol [Internet]. 2001 [cited 2025 Jun 28];12(3):297–304. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11353333/

18. Björkegren J, Silveira A, Boquist S, Tang R, Karpe F, Bond MG, et al. Postprandial enrichment of remnant lipoproteins with ApoC-I in healthy normolipidemic men with early asymptomatic atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 2002 Sep 1 [cited 2025 Jul 6];22(9):1470–4. Available from: /doi/pdf/10.1161/01.ATV.0000029972.42487.42?download=true
19. Javvaji A, Can AS, Sharma S. Dysbetalipoproteinemia. StatPearls [Internet]. 2024 Feb 2 [cited 2025 Jun 28]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567738/
20. Chromosome 12: 57,522,276-57,607,134 - Region in detail - Homo_sapiens - GRCh37 Archive browser 114 [Internet]. [cited 2025 Jul 6]. Available from: https://grch37.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000123384;r=12:57522276-57607134
21. Ben J, Zhu X, Zhang H, Chen Q. Class A1 scavenger receptors in cardiovascular diseases. Br J Pharmacol [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2025 Jun 28];172(23):5523. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4667868/
22. Silverstein RL, Febbraio M. CD36, a scavenger receptor involved in immunity, metabolism, angiogenesis, and behavior. Sci Signal [Internet]. 2009 May 26 [cited 2025 Jun 28];2(72). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19471024/
23. Yoshimoto R, Fujita Y, Kakino A, Iwamoto S, Takaya T, Sawamura T. The Discovery of LOX-1, its Ligands and Clinical Significance. Cardiovasc Drugs Ther [Internet]. 2011 Oct [cited 2025 Jun 28];25(5):379. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3204104/
24. Shaw DJ, Seese R, Ponnambalam S, Ajjan R. The role of lectin-like oxidised low-density lipoprotein receptor-1 in vascular pathology. Diab Vasc Dis Res [Internet]. 2014 Nov 27 [cited 2025 Jun 28];11(6):410–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25216847/
25. Kattoor AJ, Goel A, Mehta JL. LOX-1: Regulation, signaling and its role in atherosclerosis. Antioxidants [Internet]. 2019 [cited 2025 Jun 28];8(7). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31336709/
26. Rigotti A, Miettinen HE, Krieger M. The role of the high-density lipoprotein receptor SR-BI in the lipid metabolism of endocrine and other tissues. Endocr Rev [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2025 Jun 28];24(3):357–87. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12788804/
27. Shen WJ, Hu J, Hu Z, Kraemer FB, Azhar S. Scavenger Receptor class B type I (SR-BI): a versatile receptor with multiple functions and actions. Metabolism [Internet]. 2014 [cited 2025 Jun 28];63(7):875. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8078058/
28. Linton MF, Tao H, Linton EF, Yancey PG. SR-BI, a Multifunctional Receptor in Cholesterol Homeostasis and Atherosclerosis. Trends Endocrinol Metab [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2025 Jun 28];28(6):461. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5438771/
29. Trigatti BL, Krieger M, Rigotti A. Influence of the HDL receptor SR-BI on lipoprotein metabolism and atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2025 Jun 28];23(10):1732–8. Available from: /doi/pdf/10.1161/01.ATV.0000091363.28501.84?download=true
30. Fidge NH. High density lipoprotein receptors, binding proteins, and ligands. J Lipid Res. 1999 Feb;40(2):187–201.
31. Shen WJ, Azhar S, Kraemer FB. SR-B1: A Unique Multifunctional Receptor for Cholesterol Influx and Efflux. Annu Rev Physiol [Internet]. 2018 Feb 10 [cited 2025 Jul 6];80:95–116. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29125794/
32. Bensinger SJ, Tontonoz P. Integration of metabolism and inflammation by lipid-activated nuclear receptors. Nature. 2008 Jul 24;454(7203):470–7.
33. Chawta A, Repa JJ, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors and lipid physiology: Opening the x-files. Science (1979). 2001 Nov 30;294(5548):1866–70.

34. Tyagi S, Gupta P, Saini A, Kaushal C, Sharma S. The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. J Adv Pharm Technol Res [Internet]. 2011 [cited 2025 Jun 28];2(4):236. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3255347/

Secțiunea 39. Screeningul și Diagnosticul Dislipidemiilor

Capitolul 39.1. Interpretarea profilului lipidic

Adina Braha

39.1.1. Profilul lipidic standard

Tratamentul dislipidemiilor are un rol important în prevenția primară și secundară a bolilor cardiovasculare (CV). Analizarea profilului lipidic este importantă pentru încadrarea într-o clasă de risc CV și monitorizarea eficienței terapeutice. Beneficiul dozării lipoproteinelor (LP) este cel mai mare în populația cu risc CV absolut foarte înalt, cum ar fi persoanele cu boală cardiovasculară aterosclerotică (BCVA).[1] De aceea, deciziile terapeutice privind tratamentul dislipidemiilor trebuie să aibă la bază atât riscul CV, cât și profilul lipidic.

Principalii parametri evaluați într-un profil lipidic includ: colesterolul total (CT), HDLc, non-HDLc, LDLc, trigliceridele (TG), Lp(a), apolipoproteina A-I (Apo A-I) și apolipoproteina B (Apo B).

Prezentăm fracțiunile de LP care alcătuiesc CT în figura 39.1.1.1. Metabolismul acestora a fost explicat pe larg în subcapitolul 38.1.

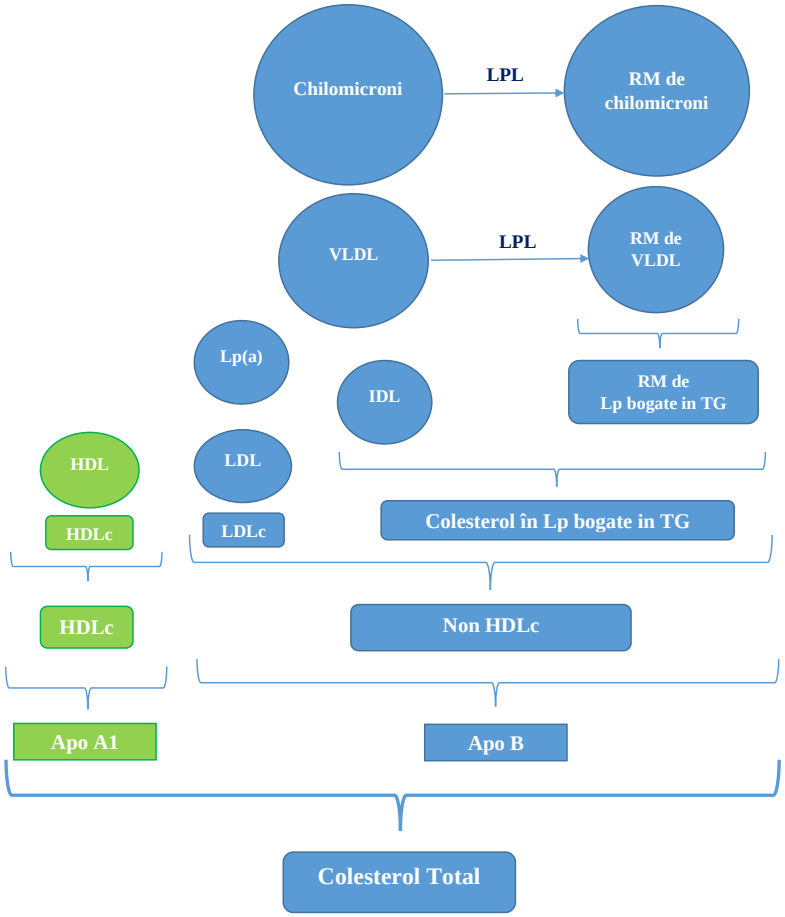


Figura 39.1.1.1. Analiza lipidelor – fracțiunile lipoproteinelor

Ghidurile Societății Europene de Cardiologie (ESC) recomandă efectuarea profilului lipidic la bărbații cu vârsta ≥ 40 de ani și la femeile cu vârsta ≥ 50 de ani, precum și la persoanele cu dovezi de BCVA, diabet zaharat (DZ) tip 2, antecedente familiale de BCV prematură, obezitate abdominală,

afecțiuni inflamatorii cronice autoimune, anumite tratamente medicamentoase care predispun la dislipidemii și în prezența manifestărilor clinice ale dislipidemiilor genetice.[2]

CT include în principal LDLc, HDLc, colesterolul asociat cu Lp(a) și cu LP bogate în TG [chilomicronii, LP cu densitate foarte mică (VLDL) și remnanții (RM) de chilomicroni și VLDL]. CT este asociat cu riscul CV deoarece componenta sa principală este LDLc, ce a fost asociat cu riscul CV. Măsurarea CT este importantă pentru a calcula non-HDLc (clasa I, nivel de evidență A).[3] Valorile CT au fost utilizate și în evaluarea riscului CV pe sistemul SCORE 2019.

Orientativ, valorile CT se pot clasifica astfel:

- Valori dorite: < 200 mg/dl;
- Valori de graniță crescute: 200 mg/dl și 239 mg/dl;
- Valori crescute ≥240 mg/dl.[4]

LDLc este alcătuit dintr-o moleculă de Apo B și alte Apo, colesterol și mai ales esteri de colesterol. Apo B-100 este o proteină prezentă în toate particulele aterogene: LDL, IDL, VLDL și Lp(a). Fiecare particulă de LP conține o singură moleculă de Apo B; prin urmare, nivelul de Apo B reflectă numărul de particule aterogene prezente în plasmă. Măsurătorile Apo B sunt mai puțin afectate de valoarea TG și pot fi măsurate atât à jeun cât și postprandial.[5]

LDLc plasmatic trebuie determinat pentru a aprecia riscul de BCVA, risc care poate fi influențat prin intervenții de scădere a LDLc, precum și pentru a identifica eventualele valori marcate ale LDLc ce indică un risc crescut de BCVA prin expunerea cumulativă îndelungată la LP proaterogene, așa cum se întâmplă în hipercolesterolemia familială (HF). LDLc a fost utilizat ca parametru de bază în vechiul sistem SCORE pentru evaluarea riscului CV și își păstrează aceeași importanță în noile sisteme SCORE2 și SCORE2-Diabetes, subliniind necesitatea dozării sale continue în practica clinică.[6–8]

LDLc este principalul factor implicat în ateroscleroză, deoarece acumularea sa în peretele arterial determină inflamație cronică și formarea plăcii de aterom; progresia acestor leziuni duce la îngustarea și rigidizarea arterelor, ceea ce crește riscul de evenimente CV majore, cum ar fi infarctul miocardic (IM) sau accidentul vascular cerebral (AVC). În hiperlipoproteinemiile primare, creșterea LDLc apare mai ales în tipurile IIa și IIb ale clasificării Fredrickson. În HF, creșterea LDLc este cauzată de defecte genetice ale receptorului LDL sau Apo B-100. În hiperlipidemia familială combinată tipul IIb, LDLc crește concomitent cu VLDL.[9,10]

În hiperlipoproteinemiile secundare, LDLc crește în boli endocrine (hipotiroidism), renale (sindrom nefrotic, boală cronică de rinichi), hepatice (colestază), în context metabolic (DZ, obezitate abdominală) sau secundar unor medicamente (corticosteroizi, ciclosporină, anumite contraceptive orale, tiazidice, retinoizi) sau diete necorespunzătoare. Astfel, interpretarea clinică a unui LDLc crescut trebuie să ia în calcul atât formele genetice, cât și contextul medical sau comportamental al pacientului.[11]

Determinarea LDLc se realizează fie prin măsurare directă, fie, cel mai frecvent, prin formula Friedewald, care presupune calcularea valorii LDLc din CT, HDLc și TG (clasa I, nivel de evidență A). Totuși, această metodă poate fi inexactă la valori crescute ale TG, motiv pentru care, în anumite situații clinice, se preferă determinarea directă a LDLc sau utilizarea markerilor suplimentari precum non-HDLc și Apo B, pentru a evalua mai fidel riscul aterogen.[4]

Unii autori consideră valorile LDLc ca fiind:

- optime <100 mg/dL;
- apropiate de cele optime: 100 -129 mg/dL;
- de graniță-înalte: 130 -159 mg/dL;
- înalte: 160 -189 mg/dL;
- foarte înalte ≥190 mg/dL.[12]

Această clasificare are un caracter orientativ, deoarece țintele terapeutice trebuie individualizate.

Țintele ESC 2021 pentru LDLc sunt:

- <55 mg/dL la persoanele cu risc CV foarte înalt;
- <70 mg/dL pentru risc înalt;
- <100 mg/dL pentru risc moderat;
- <116 mg/dL pentru risc scăzut.[13]

TG plasmatice trebuie evaluate pentru a identifica persoanele care pot avea un risc modificabil mai mare de BCVA decât cel reflectat de LDLc, din cauza prezenței unei concentrații crescute de LP bogate în TG aterogene, care conțin Apo B și colesterol și a reziduurilor acestora, precum și pentru a identifica persoanele la care LDLc calculat sau măsurat direct ar putea estima în minus riscul de BCVA prin subestimarea fie a concentrației de particule LDLc circulante, fie a conținutului de colesterol transportat de aceste particule (cum ar fi la cei cu niveluri foarte scăzute de LDLc). Acest lucru poate fi relevant în special la pacienții cu DZ sau sindrom metabolic (clasa I, nivel de evidență C).[4,12]

Pentru a afla câte TG există în plasmă, ca metodă de determinare, sunt descompuse monogliceridele, digliceridele și trigliceridele în glicerol și AGL folosind enzime, apoi se măsoară glicerolul total din ser. Anumite situații specifice pot determina valori mai crescute de glicerol liber plasmatic: tulburările genetice rare, cum ar fi deficitul de glicerol-kinază, administrarea de medicamente sau nutrienți pe cale intravenoasă sau depozitarea sângelui pentru o perioadă lungă de timp fără răcire.[1]

În funcție de nivelul TG plasmatice, acestea se clasifică astfel:

- valori normale <150 mg/dL;
- valori de graniță-înalte: 150 -199 mg/dL;
- valori înalte: 200 - 499 mg/dL;
- valori foarte înalte ≥500 mg/dL.[12]

Valori foarte crescute ale TG plasmatice întâlnim în sindromul hiperchilomicronemiei familiale (SHF) și în hipertrigliceridemia familială. SHF se caracterizează prin lipsa sau disfuncția severă a LPL sau a cofactorilor săi, ceea ce împiedică degradarea chilomicronilor. Aceasta duce la creșteri masive ale TG și chilomicronilor circulanți încă din copilărie.

Hipertrigliceridemia apare și secundar unor cauze precum DZ, obezitate, etilism cronic, lipodistrofie, boală cronică de rinichi, lupus eritematos sistemic, glicogenoze sau secundar unor tratamente precum estrogeni (contraceptive orale) sau diuretice tiazidice.[11,14]

HDLc este bogat în colesterol și fosfolipide, se asociază cu Apo A-I, A-II, A-IV, C-I, C-II, C-III și E. Principala proteină structurală specifică HDLc este Apo A-I, iar fiecare particulă HDL poate conține mai multe molecule de Apo A-I. Particulele de HDL joacă un rol important în transportul invers al colesterolului din țesuturile periferice către ficat, acesta fiind un mecanism potențial prin care HDL poate fi anti-aterogenic.[15] În plus, particulele HDL au proprietăți antioxidante, antiinflamatorii, antitrombotice și anti-apoptotice, care pot contribui, de asemenea, la capacitatea lor de a inhiba procesul aterosclerotic.[16–19] Particulele de HDL au fost asociate cu proteinele implicate în inhibarea proteinazei, activarea complementului și în răspunsul de fază acută.[20]

HDLc are valori dezirabile >50 mg/dL la femei și >40 mg/dL la bărbați. Între valorile HDLc și riscul CV există o relație invers proporțională bine cunoscută. Majoritatea mutațiilor genetice care influențează valorile HDLc modifică și celelalte LP, de aceea nu s-a putut stabili o relație de cauzalitate între nivelul HDLc și riscul de BCVA. Studiile mendeliene randomizate nu au dovedit că tratarea valorilor scăzute ale HDLc ar scădea riscul CV.[21–25]

În studiul clinic „Efectele dalcetrapibului la pacienții cu sindrom coronarian acut recent" (dal-OUTCOMES), tratamentul cu dalcetrapib, inhibitor al proteinei de transfer al esterilor de colesterol (CETP), a crescut valoarea HDLc fără nici un efect asupra LDLc sau Apo B și nu a redus riscul de evenimente CV majore.[23]

Nici studiile clinice ACCELERATE (Evaluarea efectelor clinice ale inhibării proteinelor de transfer a esterilor de colesterol cu evacetrapib la pacienții cu risc crescut de evenimente vasculare) și REVEAL (Evaluarea randomizată a efectelor anacetrapibului prin modificarea lipidelor) tratamentul cu inhibitori CETP nu a redus riscul de BCVA, chiar dacă s-au dublat valorile HDLc și s-a redus nivelul de Apo B.[24–26]

Non-HDLc se definește ca diferența dintre CT și HDLc și reflectă cantitatea totală plasmatică de particule de colesterol cu potențial aterogen din sânge, incluzând LDL, VLDL, IDL și Lp(a). Atât Apo B, cât și non-HDLc reflectă direct numărul total de particule de LP aterogene (LDL, VLDL, IDL, Lp(a)), fiind markeri superiori pentru riscul de ateroscleroză și evenimente CV, chiar și atunci când LDLc este în limite normale.[27]

Ghidurile ESC 2021 recomandă folosirea non-HDLc și Apo-B ca țintă terapeutică secundară (sau, considerăm noi, co-principală), în special la pacienții cu hipertrigliceridemie, DZ, obezitate sau sindrom metabolic, unde LDLc izolat poate subestima riscul.

Țintele terapeutice ale non-HDLc sunt:

- <85 mg/dL la risc CV foarte înalt;
- <100 mg/dL la risc CV înalt;
- <130 mg/dL la risc CV moderat [13]

Lp(a) este o formă particulară de LDLc care prezintă Apo B legat covalent cu o moleculă Apo (a). Lp(a) este mai aterogenă și pro-coagulantă având o structură similară plasminogenului, iar nivelurile ei sunt determinate genetic.[28] Lp(a) conține Apo (a) și Apo B-100 într-un raport molar de 1:1. Dimensiunea particulelor de Lp(a) poate varia foarte mult în funcție de dimensiunea Apo (a). Această particulă este pro-aterogenă.[29,30]

Lp(a) se dozează din sânge prin tehnici de imunofixare, pentru a identifica persoanele cu risc crescut de boli CV. Expunerea îndelungată de-a lungul vieții la valori crescute ale Lp(a) s-a asociat cauzal cu riscul de BCVA.[31] Deși recomandările experților privind momentul optim pentru screening-ul Lp(a) variază, Asociația Națională a Lipidelor recomandă testarea mai ales la persoanele cu antecedente familiale de BCVA prematură, antecedente personale de BCVA amiotrofică prematură sau hiperlipidemie primară severă. Măsurarea Lp(a) ar trebui luată în considerare cel puțin o dată pe parcursul vieții fiecărei persoane, pentru a identifica persoanele care au moștenit un nivel extrem de crescut de Lp(a) ≥180 mg/dL (≥430 nmol/L) și prezintă un risc foarte ridicat de BCVA pe parcursul vieții, aproximativ echivalent cu riscul asociat cu HF heterozigotă. În plus, această strategie poate identifica persoanele cu creșteri mai puțin extreme ale Lp(a) care pot prezenta un risc mai mare de BCVA, care nu este reflectat de sistemul SCORE sau de alte măsurători ale LP. Măsurarea Lp(a) ar trebui luată în considerare la pacienții care au un risc estimat la 10 ani de BCVA apropiat de pragul dintre riscul crescut și cel moderat.[32]

Se consideră că valorile Lp(a):

- sub 30 mg/dL (<75 nmol/L) sunt normale;
- între 30–50 mg/dL (75–125 nmol/L) indică un risc intermediar;
- iar peste 50 mg/dL (≥125 nmol/L) se asociază cu un risc crescut de evenimente CV și stenoză valvulară.[32]

Apo B-100 este principala proteină structurală a tuturor LP aterogene care conțin colesterol: LDL, VLDL, IDL și Lp(a). Deoarece fiecare particulă aterogenă poartă o singură moleculă de Apo B, măsurarea acestei proteine oferă o evaluare exactă a cantității totale de particule proaterogene, mai fidel decât LDLc.

Apo B este un marker superior LDLc și non-HDLc pentru evaluarea riscului de BCVA, datorită faptului că reflectă numărul efectiv de particule aterogene, nu doar conținutul lor de colesterol. Persoanele cu valori normale ale LDLc, dar cu Apo B crescut prezintă totuși risc CV crescut din cauza

numărului mare de particule aterogene mici și dense. Scăderea Apo B se asociază cu reducerea evenimentelor CV majore, inclusiv la pacienții tratați cu statine, unde LDLc este controlat, dar numărul particulelor rămâne crescut. Valorile Apo B sub 65 mg/dL sunt considerate optime pentru prevenția secundară sau pentru pacienții cu risc CV foarte mare. Pentru persoanele cu risc CV înalt sau moderat, valorile optime ale Apo B sunt sub 80 mg/dL, respectiv sub 100 mg/dL. La valori peste 120 mg/dL, riscul de evenimente CV crește semnificativ, chiar dacă restul profilului lipidic pare în limite acceptabile.[33]

În general, concentrațiile de LDLc, non-HDLc și Apo B sunt corelate. Prin urmare, în majoritatea circumstanțelor, acestea oferă informații relativ similare despre riscul de BCVA. În anumite circumstanțe, la persoanele cu niveluri crescute de TG, DZ, obezitate abdominală sau niveluri foarte scăzute de LDLc, nivelul de LDLc calculat sau măsurat direct poate subestima atât concentrația totală de colesterol transportată de LDL, cât și concentrația totală de LP care conțin Apo B, subestimând astfel riscul de BCVA. Se apreciază că în aproximativ 20% dintre cazuri există o neconcordanță între nivelul LDLc și Apo B.[34]

Având în vedere potențiala inexactitate a aprecierii dislipidemiei doar pe baza LDLc, la pacienții cu DZ sau niveluri ridicate de TG și la pacienții cu niveluri foarte scăzute de LDLc, măsurarea atât a Apo B, cât și a non-HDLc este recomandată ca parte a analizei lipidice de rutină (clasa I, nivel de evidență C).

Deoarece Apo B oferă o estimare precisă a concentrației totale de particule aterogene în toate circumstanțele, măsurarea este preferată pentru o bună cuantificare a riscului de BCVA. Și în ceea ce privește țintele terapeutice pentru non-HDLc și Apo B, este necesar ca acestea să fie individualizate.

Apo A-I este principala proteină structurală și funcțională a particulelor de HDL plasmatice, având rolul de a facilita procesul de transport invers al colesterolului (*reverse cholesterol transport*) din țesuturi și pereții arteriali spre ficat, pentru eliminare. Niveluri scăzute (<1,1 g/L) ale Apo A-I reflectă HDL disfuncțional și un grad crescut de risc CV, chiar și în condițiile unui HDLc aparent în limite normale. Valorile Apo A-I peste 1,5 g/L sunt în general de preferat pentru protecție CV. [35]

Raportul Apo B/Apo A-I reflectă raportul dintre particulele lipoproteice plasmatice proaterogene (conținând Apo B) și cele antiaterogene (conținând Apo A-I). Un nivel crescut al acestui raport indică o predominanță a LP aterogene, ceea ce duce la un risc CV mai mare. Raportul Apo B/ApoA-I are o capacitate predictivă mai bună pentru evenimentele CV, inclusiv IM și AVC atât la populația generală, cât și la cei cu profil lipidic aparent normal. Nu necesită prelevare a sângelui pe nemâncate, iar valorile sale sunt stabile, reproductibile și bine standardizate, spre deosebire de mulți dintre markerii lipidici tradiționali.[36]

Raportul Apo B/Apo A-I se utilizează pentru clasificarea riscului CV, valorile prag fiind stabilite astfel:

- la bărbați, un raport <0,70 indică risc scăzut, între 0,70–0,89 risc intermediar, iar ≥0,90 risc crescut;
- la femei valorile <0,60 corespund unui risc scăzut, 0,60–0,79 unui risc intermediar și ≥0,80 unui risc CV înalt.

39.1.2. Analiza claselor de LP

Tehnicile avansate de investigare a perturbărilor metabolismului lipidic, precum determinarea claselor de LP prin ultracentrifugare sau electroforeză, pot fi utilizate în anumite situații, însă nu sunt recomandate sau necesare de rutină în practica clinică curentă.

Chilomicronii sunt LP mari, cu densitate ultra joasă, bogate în TG exogene, fosfolipide, colesterol și Apo A-I, A-II, A-IV, A-V, B-48, C-II, C-III și E, Apo B-48 fiind proteina structurală specifică. Chilomicronii transportă lipidele absorbite din intestin către țesuturile periferice, unde TG

componente sunt hidrolizate prin activitatea lipoproteinlipazei (LPL), permițând acizilor grași liberi (AGL) eliberați să fie absorbiți de către țesuturi. Odată ce rezervele de TG sunt distribuite, chilomicronii returnează Apo C-II la HDL-uri, reținând în același timp Apo E, transformându-se într-un rest de chilomicron sau remnant.[3] Chilomicronii cresc semnificativ în sindromul hiperchilomicronemiei familiale (mutații care afectează funcția LPL)(37) și în sindromul de retenție a chilomicronilor (mutație SAR1B, caracterizată prin incapacitatea intestinului de a secreta chilomicroni corect după mesele bogate în grăsimi), dar pot fi crescuți și secundar unor afecțiuni metabolice, endocrine, renale sau sub influența anumitor medicamente sau diete.[14]

Chilomicronemia este definită clinic prin prezența chilomicronilor în plasmă după un post de cel puțin 12 ore și se asociază aproape întotdeauna cu valori foarte mari de TG peste 1000 mg/dL. În SHF sau hiperlipidemia tip I, chilomicronii sunt mereu prezenți, TG de obicei >2000 mg/dL.[14]

VLDL sunt sunt produse la nivel hepatic și conțin o cantitate mare de TG endogene. În structura lor intră Apo B-100, C-I, C-II, C-III și E. Apo B-100 este proteina structurală specifică. Particulele de VLDL și remnanții acestora conțin marea majoritate a TG circulante. Concentrația plasmatică a TG reflectă concentrația LP circulante bogate în TG. Așadar, valorile crescute ale TG plasmatice sunt asociate cu un risc CV crescut de BCVA.[38] Valorile VLDL sunt crescute în hipertrigliceridemia familială, hiperlipidemia combinată familială și deficitul de LPL, în timp ce în abetalipoproteinemie și hipobetalipoproteinemie familială, VLDL sunt semnificativ scăzute.[11]

VLDL sunt heterogene ca dimensiune, compoziție și evoluție metabolică. VLDL variază în dimensiune datorită miezului trigliceridic, deoarece învelișul fosfolipidic/apoproteic are o grosime constantă în LP.[39,40] Dacă producția hepatică de TG este crescută, particulele VLDL secretate sunt de dimensiuni mari. Cu toate acestea, particulele VLDL sunt mai mici decât chilomicronii.[41]

Diferite metode bazate pe densitate, sarcină, dimensiune, compoziția în Apo sau afinitatea față de heparină au fost utilizate pentru fracționarea VLDL în subfracțiuni mai omogene.[42] Particulele VLDL pot fi clasificate în VLDL1, VLDL2 [43] și, în unele clasificări, VLDL3, în funcție de dimensiunea și densitatea lor.

VLDL1 sunt mai mari și mai puțin dense, iar VLDL2 sunt mai mici și mai dense. Particulele VLDL1 au de obicei un diametru de 50-80 nm și conțin aproximativ 70% TG, în timp ce particulele VLDL2 au un diametru de 30-50 nm și conțin aproximativ 30% TG. [44,45]

Studiile metabolice au arătat că VLDL1 plasmatic este convertit în LDL într-un ritm mai lent și cu o eficiență mai mică decât VLDL-urile secretate sub formă de VLDL2. Catabolismul VLDL1 este mai lent deoarece conține mult mai multă Apo C-III, care este principalul inhibitor al LPL. Acumularea mai multor reziduuri duce la producerea de particule mici și dese de LDL (sdLDL), care sunt mai aterogene decât LDL-urile mari, flotabile.[44,45] În figura 39.1.2.1. este schematizat metabolismul VLDL1.

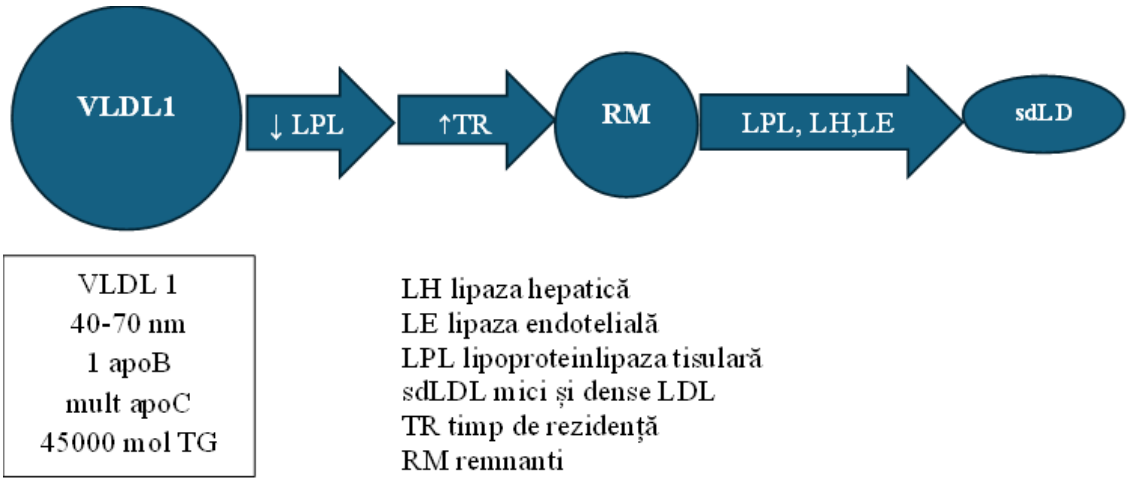


Figura 39.1.2.1. Metabolismul VLDL1

VLDL2 este convertit în LDL mai rapid. Reciclarea LDL este de 20 de ori mai lentă decât cea a VLDL și acesta este motivul pentru care particulele LDL sunt de aproximativ 10 ori mai abundente decât particulele VLDL. Mai mult, doar 50% din VLDL sunt transformate în mod normal în LDL, restul fiind IDL și alți remnanți.[46] În figura 39.1.2.2. este schematizat metabolismul VLDL2.

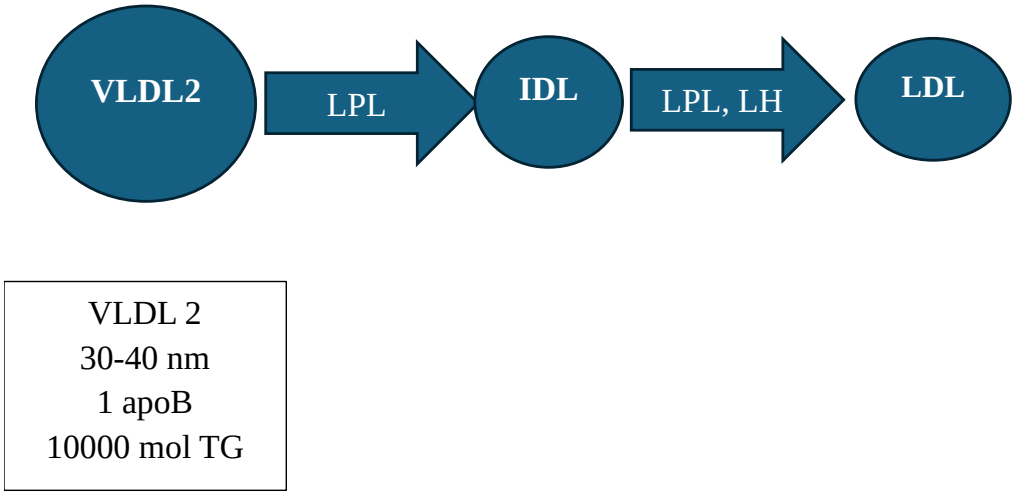


Figura 39.1.2.2. Metabolismul VLDL2

Există două metode frecvent utilizate pentru fracționarea VLDL în componente diferite din punct de vedere structural și metabolic: centrifugarea, care le separă în principal pe baza dimensiunii și densității lor (determinate de conținutul în TG al particulelor), și cromatografia de afinitate (pe baza diferențele în compoziția sau conformația Apo). O metodă utilizată în mod obișnuit și extrem de reproductibilă este centrifugarea prin flotație cumulativă, care identifică fracțiunile VLDL în funcție de rata de flotație Svedberg (Sf), o măsură a vitezei cu care particulele de LP (cum ar fi LDL, VLDL și HDL) plutesc într-o centrifugă. O valoare Sf mai mare indică o particulă mai mare și mai puțin densă, în timp ce o valoare Sf mai mică indică o particulă mai mică și mai densă. [39,40,47,48]

IDL se formează prin îndepărtarea TG din VLDL de către LPL din țesutul muscular și adipos, rezultând formarea de particule IDL care sunt bogate în colesterol și sunt proaterogene. Aceste particule IDL conțin Apo B-100 și E.[49,50]

39.1.3. Analiza subclaselor de LP

Au fost implementate multiple metode pentru analiza subclaselor de LDL și a altor subspecii de particule de LP în funcție de densitatea și/sau diametrul acestora: ultracentrifugare analitică și în gradient de densitate, electroforeză în gel cu gradient nedenaturant, spectroscopie de rezonanță magnetică nucleară (RMN) și mobilitate ionică.[51–53] În acest subcapitol detaliem tehnica nouă de investigare a metabolismului lipidic: spectroscopia RMN.

Principiul de bază a spectroscopiei RMN este că distribuția electronilor într-un atom face ca nucleele din diferite molecule să experimenteze un câmp magnetic ușor diferit. Acest lucru are ca rezultat frecvențe de rezonanță ușor diferite, care la rândul lor returnează un semnal ușor diferit.

Spectrele RMN pot fi obținute din orice nucleu „activ RMN", care este un nucleu cu spin diferit de zero: protonii, carbonul-13 și fosforul-31, sunt cei mai frecvent întâlniți, iar în practica clinică se întâlnesc practic doar *spectrele de protoni* (care permit rezoluția profilurilor de metaboliți in vivo).

Spectroscopia RMN este o tehnică care permite cuantificarea profilurilor LP din probele de sânge, oferind informații detaliate despre concentrațiile și dimensiunile diferitelor particule de LP. Spectroscopia RMN poate măsura simultan particule de VLDL, LDL și HDL.[54] Iată cum se utilizează spectroscopia RMN pentru cuantificarea LP:[55–57]

1. **Măsurarea concentrațiilor și dimensiunilor LP:**

Principiu: fiecare particulă de LP dintr-un interval de dimensiuni specific produce un semnal RMN lipidic unic. Intensitatea acestui semnal este direct proporțională cu concentrația particulei de LP.

Cuantificare: RMN poate cuantifica particulele de LP ca și concentrații (de exemplu, număr particule/L) sau ca dimensiuni medii ale particulelor (nanometri).

Analiza subclaselor: RMN poate, de asemenea, clasifica și identifica subclase de LP, cum ar fi VLDL1, VLDL2, LDL1, LDL2, LDL3, HDL2a, HDL2b, HDL3a, HDL3b și HDL3c.

2. **Analiza datelor multivariate:**

Calibrare: pentru a prezice cu exactitate concentrațiile de LP din spectrele RMN, se utilizează adesea tehnici de analiză a datelor multivariate, cum ar fi ajustarea curbelor și regresia parțială a celor mai mici pătrate.

Metode de referință: cuantificarea bazată pe RMN este adesea calibrată în funcție de metode de referință, cum ar fi ultracentrifugarea.

Fuziunea datelor: combinarea datelor RMN cu alte metode analitice, cum ar fi cromatografia lichidă, poate îmbunătăți acuratețea și fiabilitatea măsurătorilor LP.

3. **Avantajele RMN pentru analiza LP:**

Cantitativă și sensibilă: spectroscopia RMN este cantitativă și sensibilă la proprietățile chimice și fizice ale LP.

Măsurare simultană: poate cuantifica simultan mai multe clase și subclase de LP.

Randament ridicat: metodele bazate pe RMN pot fi adaptate pentru analize cu randament ridicat, ceea ce le face potrivite pentru studii la scară largă.

Nedistructivă: analiza RMN este în general nedistructivă pentru probă, permițând analize ulterioare, dacă este necesar.

Prin spectroscopie RMN s-au identificat 14 subclase de LP:

- XXL VLDL, XL VLDL, L VLDL, M VLDL, S VLDL, XS VLDL;
- IDL;
- L LDL, M LDL, S LDL;
- XL HDL, L HDL, M HDL, S HDL.

Prin spectroscopie RMN nu este posibil să se diferențieze între chilomicroni, VLDL și resturile acestora; chilomicronii intacți se află în fracțiunea XXL VLDL, în timp ce chilomicronii resturi pot fi

în orice subfracțiune VLDL sau chiar în IDL, în funcție de dimensiunea lor. În tabelul 39.1.3.1. prezentăm subclasele de LP și dimensiunea acestora.[58]

Tabel 39.1.3.1. Subclasele de LP și dimensiunile acestora

LP	**Subclasificare**	**Mărime (nm)**
Remnanți de LP	VLDL + IDL	≥27.2
VLDL mari	XXL + XL + L	≥49.2
VLDL mici	M + S + XS	30.1–49.1
IDL		27.2–30
LDL	L + M + S	16.6–27.1
HDL	XL + L + M + S	≤16.5

Abrevieri: LP= lipoproteine; HDL= lipoproteine cu densitate mare; IDL= lipoproteine cu densitate intermediară; VLDL= lipoproteine cu densitate foarte mică: LDL= lipoproteine cu densitate mică; XXL: extra extra mare; XL: extra mare; L: mare; M: mediu; S: mic; XS: extra mic;

Așadar, spectroscopia RMN este un instrument valoros pentru analiza LP, oferind informații detaliate despre concentrațiile, dimensiunile și distribuțiile subclaselor de LP. Deși există provocări legate de suprapunerea semnalelor și de acuratețea cuantificării, progresele în analiza datelor și standardizarea îmbunătățesc continuu fiabilitatea și aplicabilitatea RMN pentru măsurătorile LP, atât în cercetare, cât și în mediul clinic.

Metoda spectroscopiei RMN oferă date despre subclasele de LDL, HDL și VLDL, profilul lipidic LDLc, HDLc, CT și TG, dimensiunile medii ale particulelor de LDL, HDL și VLDL, precum și categoriile de risc CV ale pacientului pe baza fenotipului subclasei LDL.[59]

Numărul de particule de LDLc și subtipurile acestora se analizează prin spectroscopie RMN și analiză diferențială a mobilității prin electropulverizare cu mobilitate ionică (ES-DMA).[60]

Particulele de LDL au densitatea cuprinsă între 1,019–1,063 g/ml. În cadrul acestui spectru, există mai multe subspecii care variază în funcție de dimensiune, densitate, sarcină și compoziție lipidică și proteică.[61] Dintre acestea s-a constatat că particulele sdLDL cu conținut scăzut de lipide sunt asociate în mod deosebit cu riscul de BCVA.[51]

În tabelul 39.1.3.2. sunt prezentate subclasele de LDL și caracteristicile acestora.[61–63]

Tabel 39.1.3.2. Subclasele de LDL și caracteristicile acestora

Subclase LDL Rata de flotabilitate	**Mărime subspecii LDL**	**Gradient de densitate Ultracentrifugare (g/ml)**	**Interval de mărime Mobilitate ionică (Å)**
Mari LDL-I (Sf 7–12)	1	1,019 – 1,023	224,6 – 233,3
Medii LDL-II (Sf 5–7)	2a	1,023 – 1,028	220,0 – 224,6
	2b	1,028 – 1,034	214,1 – 220,0
Mici LDL-III (Sf 3–5)	3a	1,034 – 1,041	208,2 – 214,1
	3b	1,041 – 1,044	204,9 –208,2
Foarte mici LDL-IV (Sf 0–3)	4a	1,044 – 1,051	199,0 – 204,9
	4b	1,051 – 1,063	190,0 – 199,0
	4c	Nedeterminat	180,0 – 190,0

Abrevieri: LDL= lipoproteine cu densitate mică; Sf= rata de flotație Svedberg.

În tabelul 39.1.3.2., sdLDL cuprinde subclasele de particule LDL mici (LDL-III) și foarte mici (LDL-IV) cu densitatea 1,034 la 1,063 g/ml și dimensiunea 208,2 la 180 Å.[61–63]

Nivelul particulelor sdLDL se asociază cu valorile crescute ale TG, valorile scăzute de HDL, obezitatea, diabet zaharat (DZ) tip 2 și sindromul metabolic. Aceste particule sdLDL sunt mai pro-aterogene decât particulele LDL mari, din mai multe motive: [61]

- au o afinitate scăzută pentru receptorul LDL, ceea ce duce la un timp de retenție prelungit în circulație;
- pătrund mai ușor în peretele arterial decât particulele LDL mari;
- se leagă mai puternic decât LDL-urile mari de proteoglicanii intra-arteriali care captează aceste particule în peretele arterial;
- sunt oxidate mai ușor, ceea ce ar permite macrofagelor să absoarbă mai eficient aceste particule, ducând la acumularea de colesterol;
- sunt mai vulnerabile față de procesul de glicare.

În figura 39.1.3.3. se pot observa categoriile de risc CV în funcție de numărul total de particule de HDL, numărul de particule mici de LDL și dimensiunea LDL.

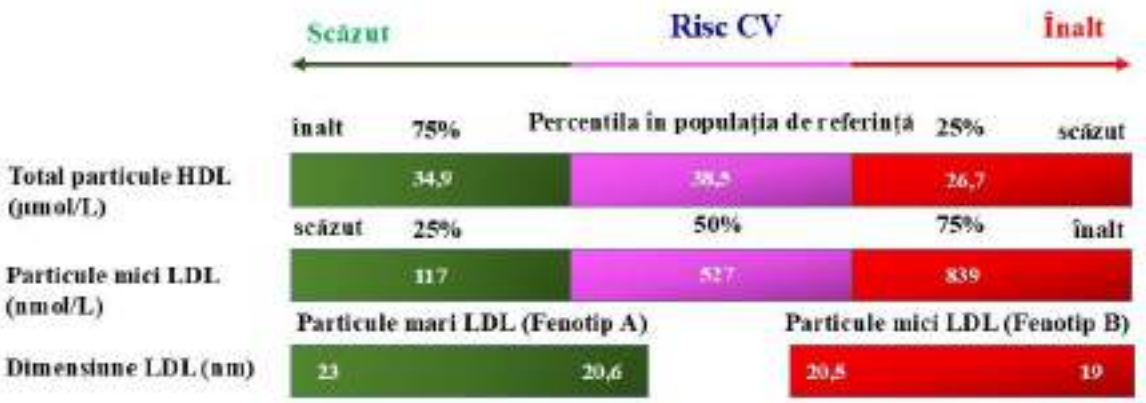


Figura 39.1.3.3. Interpretarea riscului CV în funcție de caracteristicile particulelor HDL și LDL

În funcție de dimensiunea LDL există 3 modele (sau fenotipuri): modelul A care cuprinde particule de LDL predominant mari (semnifică un risc mai mic de boli coronariene), respectiv modelul B care cuprinde particule de LDL predominant mici (semnifică un risc mai mare de boli coronariene) sau modelul AB (categoria intermediară), prezentate în figura 39.1.3.4. [59]

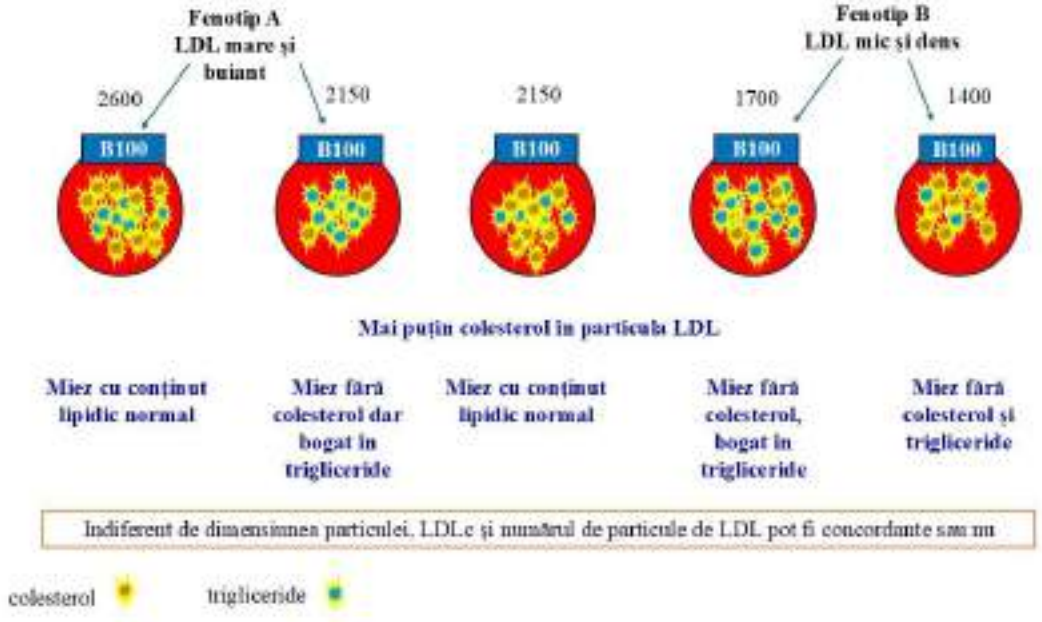


Figura 39.1.3.4. Fenotipuri în funcție de dimensiunile particulei de LDL

Numărul de particule de LDL se clasifică astfel: [64]

- ideal <1.000 nmol/L;
- moderat 1000-1299 nmol/L;
- de graniță înalt 1300-1599 nmol/L;
- înalt >1600 nmol/L.

O valoare a numărului de particule de LDL >2000 nmol/L este considerată foarte crescută.[64]

Reducerea riscului CV este direct proporțională cu reducerea numărului de particule de LDL și nu neapărat cu reducerea nivelului de LDLc. [26,65] Uneori, scăderea LDLc nu corespunde unei scăderi similare a numărului de particule LDL. Pentru a aprecia riscul aterogen, contează mai mult câte particule de LDL există, nu doar încărcătura lor lipidică,[46] așa cum este ilustrat în figura 39.1.3.5.

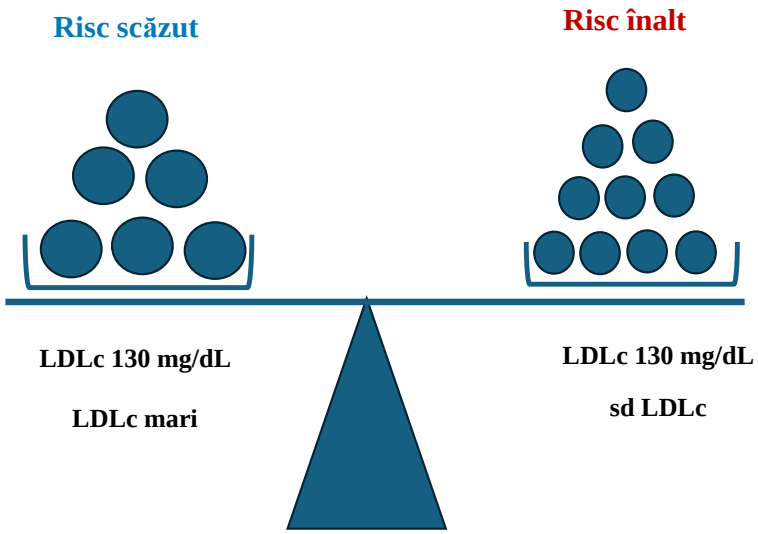


Figura 39.1.3.5. Riscul aterogen în funcție de numărul de particule de LDL și dimensiunea acestora

LDLc rămâne ținta primară din punct de vedere terapeutic. Nu sunt recomandate dozările subtipurilor de LDLc întrucât evidențele privind reducerea riscului CV sunt bazate pe măsurarea LDLc.[66]

În ceea ce privesc particulele HDL, acestea sunt foarte heterogene și pot fi clasificate în funcție de densitate, dimensiune, sarcină sau compoziția Apo. Metodele de cuantificare a HDLc și a subclaselor HDL sunt: ultracentrifugarea, electroforeza pe gel cu gradient nedenaturant, electroforeza pe gel 2D. Ultracentrifugarea, utilizată ca standard de aur, este utilă pentru a separa particulele HDL1-2 flotabile de particulele HDL3 mai mici și mai dense. În tabelul 39.1.3.6. vă prezentăm clasificarea HDL în funcție de metoda de analizare.[67,68]

Tabel 39.1.3.6. Clasificarea HDL în funcție de metoda de analizare

Metoda de clasificare	**Tipul de HDL**
Densitate prin ultracentrifugare	HDL2, HDL3, HDL cu cu densitate foarte crescută
RMN	Mari, medii și mici
Electroforeza în gel	HDL 2a, 2b, 3a, 3b, 3c
Electroforeza în gel bidimensională	Pre-beta 1 și 2, alpha 1, 2, 3, 4
Compoziția în Apo	Particule A-I, particule A-I: A-II, particule A-I: E

RMN= Rezonanță magnetică nucleară; HDL= lipoproteine cu densitate crescută; Apo= apolipoproteine.

Cu toate acestea, în practica clinică uzuală, importanța subtipurilor de particule HDL este limitată. Există dovezi că anumite fracții de HDL au rol diferit în patogenia BCVA. Astfel, HDL mari – HDL2, au rol antiaterogen, în timp ce HDL mici – HDL3 sunt disfuncționale. Determinarea acestor subtipuri nu s-a dovedit încă superioară măsurării nivelului total de HDLc. Interpretarea clinică se bazează în continuare pe nivelul total de HDLc, iar valorile subtipurilor HDL sunt utilizate în principal în cercetare de specialitate.[69]

39.1.4. Metode de recoltare a profilului lipidic

În mod ideal, profilul lipidic ar trebui recoltat din sângele venos doar atunci când persoana evaluată se află într-o stare metabolică stabilă și nu prezintă o boală concomitentă, deoarece afecțiunile inflamatorii acute pot modifica tranzitor parametrii profilului lipidic, ceea ce ar putea încadra eronat în risc CV pe termen lung sau ar putea duce la interpretarea greșită a răspunsului la terapie.[70]

În cazul unui infarct miocardic acut (IMA) nivelul LP aterogene poate fi fals diminuat. În astfel de situații, o strategie ar putea fi testarea lipidelor în decurs de 12 ore după un eveniment CV acut sau la 4-8 săptămâni după o afecțiune acută. În orice caz, persoanele cu BCVA acută sau cronică, sau cele cu DZ și risc CV crescut ar trebui să înceapă tratamentul hipolipemiant cu statine, indiferent de valoarea inițială a LDLc.[71,72]

Unele ghiduri recomandă testarea profilului lipidic în condițiile unui post alimentar de 8-12 ore,[73] pe când alte ghiduri permit testarea profilului lipidic și postprandial.[74,75]

Ghidurile Colegiului American de Cardiologie/ Asociației Americane a Inimii (ACC/AHA),[73] Societății Europene de Cardiologie (ESC)[66,76] și Asociației Americane de Diabet (ADA) permit recoltarea profilului lipidic în condiții de post alimentar, exceptând situațiile când se suspicionează cauze secundare sau genetice de hipertrigliceridemie. ACC/AHA recomandă recoltarea profilului lipidic pe nemâncate la persoanele cu non-HDLc ≥220 mg/dL sau TG ≥500 mg/dL, precum și pentru a calcula LDLc înainte de inițierea statinei.[73] LDLc este frecvent calculat cu ecuația lui Friedewald care include concentrația TG și se consideră că rezultatul ar fi influențat de aportul alimentar. Între LDLc măsurat direct și LDLc calculat nu s-au observat diferențe semnificative între probele recoltate pe nemâncate și cele recoltate postprandial.[75,77] O altă strategie pentru reducerea interferențelor date de alimentare constă în utilizarea unei metode mai noi pentru estimarea valorilor LDLc, ecuația Martin/Hopkins.[78]

Într-un studiu bazat pe Studiul General al Populației din Copenhaga, care include 92285 de bărbați și femei din populația generală daneză, s-au observat modificări nesemnificative clinic ale valorilor TG, CT, LDLc, remnanților de colesterol și non-HDLc, respectiv nicio modificare în valorile Lp(a), Apo B, HDLc și Apo A-I la 1-6 ore postprandial, după mese obișnuite.[79,80] Studiile au arătat o asociere mai puternică între valorile postprandiale ale LP și Apo cu riscul de BCVA. Diferențe semnificative au fost observate între valorile TG măsurate à jeun și cele măsurate postprandial, dar nu mai mult de 15%.[81,82] La persoanele cu hipertrigliceridemie se poate lua în considerare calcularea non-HDLc ca metodă alternativă de apreciere a LP aterogene.[83]

Pentru persoanele care efectuează LDL afereză, lipidele sunt de obicei măsurate imediat înainte și după procedura de afereză.[83]

Profilul lipidic se repetă la 3-12 luni la persoanele care sunt pe o terapie hipolipemiantă stabilă, respectiv la 1-3 luni la persoanele la care se modifică terapia hipolipemiantă (clasa I, nivel de evidență B).[84] În cazul unor rezultate în afara limitelor dorite, se recomandă repetarea testării respectând perioada de post alimentar (clasa IIa, nivel de evidență B).[83]

39.1.5. Metode (formule) de estimare a valorilor LP

LDL, la fel ca alte fracții lipoproteice, cuprinde un spectru de particule cu caracteristici de flotație diferite.

Atunci când dozarea directă a LDLc nu este disponibilă, se va calcula LDLc cu diferite metode. Cel mai frecvent este utilizată ecuația lui Friedewald *LDLc = CT – HDLc - TG/5*, care datează din anul 1972.[85] Friedewald s-a bazat pe observația că raportul de mase dintre TG și VLDLc era relativ constant la subiecții normali și la cei cu dislipidemii comune, fiind de aproximativ 5:1 (în mg/dL) sau 2,2 la 1 (în mmol/L).

Ecuația Friedewald se bazează și pe ideea că, concentrația de VLDLc este scăzută în comparație cu LDLc. Calculul fiabil folosind formula Friedewald necesită o probă à jeun obținută după cel puțin 12 ore de post. Fracția LDL obținută prin ecuația Friedewald include atât IDL, cât și Lp(a).

Ecuația Friedewald este o metodă simplă și de precizie la majoritatea persoanelor cu valori ale LDLc ≥100 mg/dL și TG <150 mg/dL, dar problematică la cei cu valori ale LDLc <100 mg/dL și TG crescute (150-400 mg/dL). Au apărut rapoarte cu privire la limitările utilizării ecuației Friedewald în DZ, alcoolism cronic și alte patologii cu anomalii în compoziția lipoproteinelor. [86] În anul 2013 a fost dezvoltată și validată *ecuația Martin/Hopkins* pentru estimarea LDLc comparativ cu metode clasice de ultracentrifugare la persoanele cu valori ale LDLc <100 mg/dL și/sau TG între 150-400 mg/dL.[83] Ecuația Martin/Hopkins a prezentat o precizie înaltă în studiul FOURIER utilizând ultracentrifugarea preparativă ca standard de referință.[87]

Ecuația Martin/Hopkins pentru estimarea LDLc este: [78]

LDLc = non-HDLc - TG/factor, unde non-HDLc = CT - HDLc

Metoda Martin-Hopkins nu utilizează un factor fix (ca „5” din formula Friedewald), ci un factor variabil selectat dintr-un tabel bidimensional (Tabel 39.1.5.1.) generat pe baza valorilor de TG și non-HDLc ale fiecărui pacient. Pentru fiecare combinație se folosește factorul median calculat în baza unei populații mari.[78]

Tabel 39.1.5.1. Tabel factor standard pentru ecuația Martin/Hopkins

Trigliceride (mg/dL)	**non-HDLc (mg/dL)**					
	<100	100-129	130-159	160-189	190-219	≥220
7-49	3,5	3,4	3,3	3,3	3,2	3,1
50-56	4,0	3,9	3,7	3,6	3,6	3,4
57-61	4,3	4,1	4,0	3,9	3,8	3,6
62-66	4,5	4,3	4,1	4,0	3,9	3,9
67-71	4,7	4,4	4,3	4,2	4,1	3,9
72-75	4,8	4,6	4,4	4,2	4,2	4,1
76-79	4,9	4,6	4,5	4,3	4,3	4,2
80-83	5,0	4,8	4,6	4,4	4,3	4,2
84-87	5,1	4,8	4,6	4,5	4,4	4,3
88-92	5,2	4,9	4,7	4,6	4,4	4,3
93-96	5,3	5,0	4,8	4,7	4,5	4,4
97-100	5,4	5,1	4,8	4,7	4,5	4,3
101-105	5,5	5,2	5,0	4,7	4,6	4,5
106-110	5,6	5,3	5,0	4,8	4,6	4,5
111-115	5,7	5,4	5,1	4,9	4,7	4,5
116-120	5,8	5,5	5,2	5,0	4,8	4,6
121-126	6,0	5,5	5,3	5,0	4,8	4.6
127-132	6,1	5,7	5,3	5,1	4,9	4,7
133-138	6,2	5,8	5,4	5,2	5,0	4,7
139-146	6,3	5,9	5,6	5,3	5,0	4,8
147-154	6,5	6,0	5,7	5,4	5,1	4,8
155-163	6,7	6,2	5,8	5,4	5,2	4,9
164-173	6,8	6,3	5,9	5,5	5,3	5,0
174-185	7,0	6,5	6,0	5,7	5,4	5,1
186-201	7,3	6,7	6,2	5,8	5,5	5,2
202-220	7,6	6,9	6,4	6,0	5,6	5,3

221-247	8,0	7,2	6,6	6,2	5,9	5,4
248-292	8,5	7,6	7,0	6,5	6,1	5,6
293-399	9,5	8,3	7,5	7,0	6,5	5,9
400-13975	11,9	10,0	8,8	8,1	7,5	6

În anul 2020 a fost validată *ecuația Sampson/NIH* (*National Institutes of Health*):

LDLc = CT/0,948 – HDLc/0,971 – (TG/8,56 + TG x non-HDLc/2140 – TG x TG/16100) – 9,44

Aceasta a fost concepută pentru corectarea subestimării valorilor LDLc la persoanele cu TG crescute. Ecuația Sampson/NIH estimează cu acuratețe valorile LDLc chiar la valori ale TG de până la 800 mg/dL, chiar și la valori mici ale LDLc <70 mg/dL.[88]

Un alt exemplu, este ecuația *D* validată pentru populația din Arabia Saudită care permite o estimare mai bună a LDLc atunci când TG sunt peste limita de validitate a formulei Friedewald (400 mg/dL), dar nu extrem de crescute (unde doar metoda directă rămâne valabilă):[89]

LDLc = 0,224 + (CT × 0,919) – (HDLc × 0,904) – (TG × 0,236) – (vârsta × 0,001) – 0,024.

În tabelul 39.1.5.2. regăsiți formulele validate pentru estimarea LDLc.[90]

Tabel 39.1.5.2. Comparații între diferite formule de calcul al LDLc

Denumire	**Ecuație**
Friedewald	CT – HDLc - TG/5
De Cordova	0,7541 x (CT - HDLc)
Hattori	(0,94 x CT) - (0,94 x HDLc) - (0,19 x TG)
Anandaraja	(0,9 x CT) - (0,9 x TG/5) - 28
Chen	0,9 x (CT - HDLc) - (0,1 x TG)
Teerakanchana	(0,91 x CT) - (0,634 x HDLc) - (0,111 x TG) - 6,755
Ahmadi	(CT/1,19) - (HDLc/1,1) + (TG/1,9) - 38
DeLong	CT - (HDLc + 0,16 x TG)
Rao	(4,7 x CT - 4,364 x HDLc - TG)/ 4,487
Martin	CT - HDLc - TG/Factor

CT= colesterol total; HDLc= colesterol din lipoproteine cu densitate crescută; TG= trigliceride.

Persoanele cu un fenotip aterogen prezintă în abundență sdLDLc, ce se asociază cu un risc de BCVA mai crescut în comparație cu particulele mai mari de LDLc.[91] Acest fenotip, mai frecvent la bărbați sau la persoane cu obezitate, hipertrigliceridemie, sindrom metabolic, DZ sau boală cronică de rinichi, precum și în menopauză, se asociază cu valori mai crescute ale Apo B. Valorile crescute ale TG plasmatice intensifică schimbul de LP mediat de CETP crescând concentrațiile de sdLDLc. La aceste persoane putem observa valori ale LDLc nesemnificativ crescute, dar care prezintă predominant particule sdLDLc.[83]

sdLDLc poate fi calculat cu formulele de mai jos:

sdLDLc (mg/dL) = 0,580 (non-HDLc) + 0,407 (dLDLc) – 0,719 (cLDLc) – 12,05, [92]

unde dLDLc este LDLc determinat prin metodă directă, iar cLDLc este calculat cu formula:

cLDLc = CT – HDLc(TG/5).[93]

Există un număr tot mai mare de dovezi care susțin o relație puternică între sdLDL și riscul de BCVA, iar acest fapt este un argument pentru măsurarea lor în evaluarea și gestionarea acestui risc. Însă există în continuare provocări în ceea ce privește determinarea utilității includerii concentrației de sdLDL în ghidurile clinice standard. Acestea indică necesitatea standardizării testelor sdLDL, precum și a cercetărilor care vizează testarea impactului reducerii selective a concentrațiilor plasmatice de sdLDL asupra riscului de BCVA.[63]

LDLc calculat (cLDLc) poate diferi de măsurarea directă a LDL (dLDLc), iar această diferență poate depinde de prezența particulelor sdLDL, pe lângă variația concentrațiilor de TG și HDLc.[93]

S-au elaborat mai multe formule de calcul pentru **sdLDL**:

1. sdLDLc (mg/dL) = 0,580 (non–HDLc) + 0,407 (dLDLc) – 0,719 (cLDLc) – 12,05, unde dLDL este LDL determinat direct, iar cLDLc este LDL calculat.[93]
2. sdLDLc = 0,14 x ln(TG) x LDLc − 0,45 x LDLc + 10,88[94]
3. sdLDLc = LDLc - lbLDLc, unde lbLDLc = 1,43 × LDLc - 0,14 × (ln(TG) × LDLc) - 8,99), iar lb se referă la LDL mare și buiant (*large buoyant*)[95]

Similar, în practica clinică metodele directe de determinare ale ***VLDL*** nu sunt întotdeauna disponibile și se estimează valoarea VLDL cu ajutorul ecuației Friedewald *VLDL = TG/5*, care este validă când TG <400 mg/dL.[85] Când valorile TG ≥400 mg/dL se utilizează *formula Sampson* sau „quadratic VLDL formula" *VLDL = TG/8,59 + (TG x non-HDLc/2250) – TG x TG/16500*.[96]

RM de colesterol (RMc) sunt un factor de risc independent pentru BCVA, fapt dovedit la femei în studiul Framingham Heart.[97]

Aceștia pot fi calculați cu formula: *RMc = CT – LDLc - HDLc*, unde LDLc poate fi măsurat direct sau estimat cu ecuația lui Friedewald.

RMc reprezintă colesterolul din remnanții de LP bogate în TG (remnanții de VLDL și remnanții de chilomicroni) și sunt pro-aterogeni.[3,49] RMc pot fi influențați de aportul alimentar recent și se corelează bine cu valorile TG.[41,49]

O altă metodă de determinare a RMc este imunocaptarea care măsoară direct colesterol din RM de VLDL și RM de chilomicroni.[97]

Deși nu reprezintă o metodă standardizată, *inspecția vizuală a serului* proaspăt recoltat și aspectul după refrigerare, poate oferi indicii rapide asupra tipului și severității hiperlipidemiei:

- infranatant clar cu inel cremos la suprafață: creșterea chilomicronilor (SHF, Fredrickson tip I);
- ser clar: normal sau hipercolesterolemie pură, cu creștere a LDL (ex.: HF, Fredrickson tip IIa);
- ser slab opalescent: creșterea TG și VLDL (hiperlipidemie familială combinată, Fredrickson tip IIb);
- ser opalescent: creșterea IDL, TG (disbetalipoproteinemie, Fredrickson tip III);
- ser lactescent sau opalescent: creșterea TG, VLDL (hipertrigliceridemia familială, Fredrickson tip IV);.
- ser aspect lăptos sau opalescent, cu inel cremos la suprafață: creșterea chilomicronilor, VLDL, TG (hiperlipoproteinemie mixtă, Fredrickson tip IV).

În **concluzie**, interpretarea parametrilor lipidici evidențiază că, deși concentrația LDLc rămâne principala țintă terapeutică, riscul aterogen este influențat nu doar de cantitatea de LDLc, ci și de numărul și tipul particulelor LDL, cu o importanță specială pentru particulele sdLDL, care sunt mai proaterogene decât cele mari. Pentru o evaluare precisă și reproductibilă, este necesară atât standardizarea metodelor de determinare și estimare a fracțiunilor lipidice, cât și completarea profilului lipidic standard (CT, LDLc, HDLc, TG, non-HDLc) cu biomarkeri suplimentari, precum Apo B, sdLDL sau Lp(a). Totuși, includerea sistematică a acestor markeri adiționali în ghidurile de practică clinică este condiționată de acumularea unor dovezi suplimentare care să valideze beneficiul reducerii selective a acestora asupra riscului CV.

Bibliografie:

1. Parhofer KG, Laufs U. Lipid Profile and Lipoprotein(a) Testing. Dtsch Arztebl Int [Internet]. 2023 Sep 4 [cited 2025 Jul 16];120(35–36):582. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10552634/

2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and

European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Jul 18];41(1):111–88. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455
3. Nordestgaard BG, Tybjærg-Hansen A. IDL, VLDL, chylomicrons and atherosclerosis. Eur J Epidemiol. 1992 May;8(1 Supplement):92–8.
4. Ramasamy I. Update on the laboratory investigation of dyslipidemias. Clinica Chimica Acta [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2025 Jul 22];479:103–25. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898118300238
5. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2019 Jun 25 [cited 2025 Jul 6];73(24):e285–350. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30586774/
6. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. Eur Heart J [Internet]. 2003 Jun [cited 2025 Jul 5];24(11):987–1003. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12788299/
7. SCORE2 risk prediction algorithms: New models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. Eur Heart J [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 Jul 5];42(25):2439–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34120177/
8. Pennells L, Kaptoge S, Østergaard HB, Read SH, Carinci F, Franch-Nadal J, et al. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. Eur Heart J [Internet]. 2023 Jul 21 [cited 2025 Jul 5];44(28):2544–56. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad260
9. Ciaccio M, Agnello L, Lo Sasso B, Giglio RV, Ciaccio AM. Dyslipidemia. Clinical and Laboratory Medicine Textbook [Internet]. 2025 Jan 1 [cited 2025 Jul 22];145–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809726/
10. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial Hypercholesterolemia. In: Valle DL, Antonarakis S, Ballabio A, Beaudet AL, Mitchell GA, editors. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019. Available from: ommbid.mhmedical.com/content.aspx?aid=1181450244
11. Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat Transport in Lipoproteins — An Integrated Approach to Mechanisms and Disorders. New England Journal of Medicine. 1967 Jan 5;276(1):34–44.
12. Dyslipidemia - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [cited 2025 Jul 22]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560891/
13. Visseren F, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J [Internet]. 2021 Sep 7 [cited 2025 Jul 5];42(34):3227–337. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34458905/
14. Goldberg RB, Chait A. A Comprehensive Update on the Chylomicronemia Syndrome. Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2020 Oct 23 [cited 2025 Jul 22];11:593931. Available from: www.frontiersin.org
15. Zhou L, Li C, Gao L, Wang A. High-density lipoprotein synthesis and metabolism (Review). Mol Med Rep [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2025 Jul 13];12(3):4015–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26082200/
16. Connelly MA, Shalaurova I, Otvos JD. High-density lipoprotein and inflammation in cardiovascular disease. Translational Research [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2025 Jul 13];173:7–18. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26850902/
17. Asztalos BF, Niisuke K, Horvath K V. High-density lipoprotein: Our elusive friend. Curr Opin Lipidol [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2025 Jul 13];30(4):314–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31145119/
18. Thakkar H, Vincent V, Sen A, Singh A, Roy A. Changing Perspectives on HDL: From Simple Quantity Measurements to Functional Quality Assessment. J Lipids [Internet]. 2021 Apr 26 [cited 2025 Jul 13];2021:1–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33996157/
19. Thomas SR, Zhang Y, Rye KA. The pleiotropic effects of high-density lipoproteins and apolipoprotein A-I. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2023 May 1 [cited 2025 Jul 13];37(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36008277/

20. Vaisar T, Pennathur S, Green PS, Gharib SA, Hoofnagle AN, Cheung MC, et al. Shotgun proteomics implicates protease inhibition and complement activation in the antiinflammatory properties of HDL. Journal of Clinical Investigation [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2025 Jul 13];117(3):746–56. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17332893/
21. Effects of Extended-Release Niacin with Laropiprant in High-Risk Patients. New England Journal of Medicine [Internet]. 2014 Jul 17 [cited 2025 Jul 17];371(3):203–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25014686/
22. Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. New England Journal of Medicine [Internet]. 2011 Dec 15 [cited 2025 Jul 17];365(24):2255–67. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22085343/
23. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. Effects of Dalcetrapib in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. New England Journal of Medicine [Internet]. 2012 Nov 29 [cited 2025 Jul 17];367(22):2089–99. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23126252/
24. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. New England Journal of Medicine [Internet]. 2017 Sep 28 [cited 2025 Jul 17];377(13):1217–27. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28847206/
25. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, et al. Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. New England Journal of Medicine [Internet]. 2017 May 18 [cited 2025 Jul 17];376(20):1933–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28514624/
26. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement fromthe European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J [Internet]. 2017 Aug 21 [cited 2025 Jul 17];38(32):2459–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28444290/
27. Johannesen CDL, Mortensen MB, Langsted A, Nordestgaard BG. Apolipoprotein B and Non-HDL Cholesterol Better Reflect Residual Risk Than LDL Cholesterol in Statin-Treated Patients. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2021 Mar 23 [cited 2025 Jul 6];77(11):1439–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33736827/
28. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: Insights from epidemiology, genetics, and biology. J Lipid Res [Internet]. 2016 [cited 2025 Jul 4];57(11):1953–75. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27677946/
29. Kostner KM, Kostner GM. Lipoprotein (a): A historical appraisal. J Lipid Res [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 Jul 13];58(1):1–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27821413/
30. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). J Lipid Res [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2025 Jul 13];57(8):1339–59. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27074913/
31. Kamstrup PR, Tybjærg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. JAMA [Internet]. 2009 Jun 10 [cited 2025 Jul 17];301(22):2331–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19509380/
32. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, McNeal CJ, Nordestgaard BG, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. J Clin Lipidol. 2019 May 1;13(3):374–92.
33. De Oliveira-Gomes D, Joshi PH, Peterson ED, Rohatgi A, Khera A, Navar AM. Apolipoprotein B: Bridging the Gap Between Evidence and Clinical Practice. Circulation [Internet]. 2024 Jul 2 [cited 2025 Jul 22];150(1):62–79. Available from: /doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.068885?download=true
34. Sniderman AD, Toth PP, Thanassoulis G, Furberg CD. An evidence-based analysis of the National Lipid Association recommendations concerning non-HDL-C and apoB. J Clin Lipidol [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2025 Jul 22];10(5):1248–58. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27678443/
35. Wilkins JT, Seckler HS, Rink J, Compton PD, Fornelli L, Thaxton CS, et al. Spectrum of apolipoprotein ai and apolipoprotein aii proteoforms and their associations with indices of

cardiometabolic health: The cardia study. J Am Heart Assoc [Internet]. 2021 Sep 7 [cited 2025 Jul 22];10(17):19890. Available from: /doi/pdf/10.1161/JAHA.120.019890?download=true
36. Walldus G, Jungner I, Aastveit AH, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. Clin Chem Lab Med [Internet]. 2004 Dec 1 [cited 2025 Jul 22];42(12):1355–63. Available from: https://www.degruyterbrill.com/document/doi/10.1515/CCLM.2004.254/pdf
37. Gallo A, Béliard S, D'Erasmo L, Bruckert E. Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS): Recent Data on Diagnosis and Treatment. Curr Atheroscler Rep [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2025 Jul 10];22(11). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32852651/
38. Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. JAMA [Internet]. 2012 Jun 13 [cited 2025 Jul 17];307(23):2499–506. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22797450/
39. Sata T, Havel RJ, Jones AL. Characterization of subfractions of triglyceride-rich lipoproteins separated by gel chromatography from blood plasma of normolipemic and hyperlipemic humans. J Lipid Res [Internet]. 1972 Nov 1 [cited 2025 Jul 13];13(6):757–68. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022227520393469
40. Packard CJ, Shepherd J, Joerns S, Gotto AM, Taunton OD. Very low density and low density lipoprotein subfractions in type III and type IV hyperlipoproteinemia Chemical and physical properties. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Lipids and Lipid Metabolism [Internet]. 1979 Feb 26 [cited 2025 Jul 13];572(2):269–82. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0005276079900420
41. Nakajima K, Nakano T, Tokita Y, Nagamine T, Inazu A, Kobayashi J, et al. Postprandial lipoprotein metabolism: VLDL vs chylomicrons. Clinica Chimica Acta. 2011 Jul 15;412(15–16):1306–18.
42. Cohn JS, Marcoux C, Davignon J. Detection, quantification, and characterization of potentially atherogenic triglyceride-rich remnant lipoproteins. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 1999 [cited 2025 Jul 13];19(10):2474–86. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10521378/
43. Duvillard L, Caslake MJ, Petit JM, Vergès B, Gambert P, Packard CJ. Distinct patterns of heparin affinity chromatography VLDL1 and VLDL2 subfractions in the different dyslipidaemias. Atherosclerosis [Internet]. 2008 Jul [cited 2025 Jul 13];199(1):27–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18177876/
44. Packard CJ, Shepherd J. Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 1997 [cited 2025 Jul 13];17(12):3542–56. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9437204/
45. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. Diabetic dyslipidaemia. Curr Opin Lipidol [Internet]. 2006 Jun [cited 2025 Jul 13];17(3):238–46. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16680028/
46. Gugliucci A. Triglyceride-Rich Lipoprotein Metabolism: Key Regulators of Their Flux. J Clin Med [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2025 Jul 13];12(13). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37445434/
47. Patsch W, Patsch JR, Kostner GM, Sailer S, Braunsteiner H. Isolation of subfractions of human very low density lipoproteins by zonal ultracentrifugation. J Biol Chem [Internet]. 1978 [cited 2025 Jul 13];253(14):4911–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/209023/
48. Lindgren FT, Jensen LC, Hatch FT, Org E. Lawrence Berkeley National Laboratory LBL Publications Title The Isolation and Quantitative Analysis of Serum Lipoproteins Permalink https://escholarship.org/uc/item/6q48593k Publication Date [Internet]. 2023 [cited 2025 Jul 13]. Available from: https://escholarship.org/uc/item/6q48593k
49. Chait A, Ginsberg HN, Vaisar T, Heinecke JW, Goldberg IJ, Bornfeldt KE. Remnants of the triglyceride-rich lipoproteins, diabetes, and cardiovascular disease. Diabetes [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2025 Jul 12];69(4):508–16. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32198194/
50. Krauss RM, King SM. Remnant lipoprotein particles and cardiovascular disease risk. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2023 May 1 [cited 2025 Jul 13];37(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35718703/

51. Krauss RM. All low-density lipoprotein particles are not created equal. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 2014 [cited 2025 Jul 13];34(5):959–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24740188/
52. Kanonidou C. Small dense low-density lipoprotein: Analytical review. Clinica Chimica Acta [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 Jul 13];520:172–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34118239/
53. Wilson PWF, Jacobson TA, Martin SS, Jackson EJ, Le NA, Davidson MH, et al. Lipid measurements in the management of cardiovascular diseases: Practical recommendations a scientific statement from the national lipid association writing group. J Clin Lipidol [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 Jul 13];15(5):629–48. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34802986/
54. Baumstark D, Kremer W, Boettcher A, Schreier C, Sander P, Schmitz G, et al. 1H NMR spectroscopy quantifies visibility of lipoproteins, subclasses, and lipids at varied temperatures and pressures. J Lipid Res [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2025 Aug 5];60(9):1516–34. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022227520323154
55. Gil M, Samino S, Barrilero R, Correig X. Lipid Profiling Using 1H NMR Spectroscopy. Methods in Molecular Biology [Internet]. 2019 [cited 2025 Aug 5];2037:35–47. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31463838/
56. Würtz P, Kangas AJ, Soininen P, Lawlor DA, Davey Smith G, Ala-Korpela M. Quantitative Serum Nuclear Magnetic Resonance Metabolomics in Large-Scale Epidemiology: A Primer on -Omic Technologies. Am J Epidemiol [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2025 Aug 5];186(9):1084–96. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29106475/
57. Soininen P, Kangas AJ, Würtz P, Suna T, Ala-Korpela M. Quantitative serum nuclear magnetic resonance metabolomics in cardiovascular epidemiology and genetics. Circ Cardiovasc Genet [Internet]. 2015 Feb 4 [cited 2025 Aug 5];8(1):192–206. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25691689/
58. Nordestgaard BG. A Test in Context: Lipid Profile, Fasting Versus Nonfasting. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2017 Sep 26 [cited 2025 Aug 5];70(13):1637–46. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28935041/
59. Emeasoba EU, Ibeson E, Nwosu I, Montemarano N, Shani J, Shetty VS. Clinical Relevance of Nuclear Magnetic Resonance LipoProfile. Frontiers in Nuclear Medicine [Internet]. 2022 Jul 13 [cited 2025 Jul 18];2:960522. Available from: www.frontiersin.org
60. Otvos JD. Measurement of lipoprotein subclass profiles by nuclear magnetic resonance spectroscopy. Clin Lab [Internet]. 2002 [cited 2025 Jul 17];48(3–4):171–80. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11934219/
61. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. J Lipid Res [Internet]. 2002 [cited 2025 Jul 13];43(9):1363–79. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12235168/
62. Williams PT, Zhao XQ, Marcovina SM, Otvos JD, Brown BG, Krauss RM. Comparison of four methods of analysis of lipoprotein particle subfractions for their association with angiographic progression of coronary artery disease. Atherosclerosis [Internet]. 2014 [cited 2025 Jul 13];233(2):713–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24603218/
63. Krauss RM. Small dense low-density lipoprotein particles: clinically relevant? Curr Opin Lipidol [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 Jul 13];33(3):160–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35276699/
64. Toth PP, Grabner M, Punekar RS, Quimbo RA, Cziraky MJ, Jacobson TA. Cardiovascular risk in patients achieving low-density lipoprotein cholesterol and particle targets. Atherosclerosis [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2025 Jul 18];235(2):585–91. Available from: https://www.atherosclerosis-journal.com/action/showFullText?pii=S0021915014011642
65. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, Ginsberg HN, Chapman MJ, Packard CJ, et al. Association of Triglyceride-Lowering LPL Variants and LDL-C-Lowering LDLR Variants with Risk of Coronary Heart Disease. JAMA - Journal of the American Medical Association [Internet]. 2019 Jan 29 [cited 2025 Jul 17];321(4):364–73. Available from: https://research-information.bris.ac.uk/en/publications/association-of-triglyceride-lowering-lpl-variants-and-ldl-c-lower

66. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Jul 6];41(1):111–88. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455
67. Tian L, Long S, Fu M, Liu Y, Xu Y, Jia L. Characteristics of High-density Lipoprotein Subclasses Distribution for Subjects with Desirable Total Cholesterol Levels. Lipids Health Dis [Internet]. 2011 [cited 2025 Jul 13];10:64. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3110142/
68. Bailey A, Mohiuddin SS. Biochemistry, High Density Lipoprotein. StatPearls [Internet]. 2022 Sep 26 [cited 2025 Jul 13]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549802/
69. Geng Y, Wang B, Liu L, Lv C, Qian H, Lv T, et al. Association between the proportion of HDL-cholesterol subclasses and the severity of coronary artery stenosis in patients with acute myocardial infarction. J Clin Lipidol [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2025 Jul 23];18(5):e710–9. Available from: https://www.lipidjournal.com/action/showFullText?pii=S1933287424002022
70. Cooper GR, Myers GL, Smith SJ, Schlant RC. Blood lipid measurements. Variations and practical utility. JAMA [Internet]. 1992 Mar 25 [cited 2025 Jul 16];267(12):1652–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1542176/
71. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: Clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points - A joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Eur Heart J [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2025 Jul 17];37(25):1944–58. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27122601/
72. Wilson PWF, Jacobson TA, Martin SS, Jackson EJ, Le NA, Davidson MH, et al. Lipid measurements in the management of cardiovascular diseases: Practical recommendations a scientific statement from the national lipid association writing group. J Clin Lipidol [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 Jul 17];15(5):629–48. Available from: https://www.lipidjournal.com/action/showFullText?pii=S1933287421002452
73. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2025 Jul 17];63(25 PART B):2889–934. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24239923/
74. Nordestgaard BG, Hilsted L, Stender S. Plasmalipider hos ikkefastende patienter og signalvaerdier på laboratoriesvar. Ugeskr Laeger [Internet]. 2009 [cited 2025 Jul 17];171(13):1093. Available from: https://researchprofiles.ku.dk/en/publications/plasmalipider-hos-ikkefastende-patienter-og-signalvaerdier-p%C3%A5-lab
75. NICE. Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. National Institute for Health and Clinical Excellence [Internet]. 2014 [cited 2025 Jul 17];12(July):231–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25340243/
76. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of care in diabetes—2025. Diabetes Care [Internet]. 2025 Jan 1 [cited 2025 Jul 6];48(1 Suppl 1):S207–38. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39651970/
77. Tanno K, Okamura T, Ohsawa M, Onoda T, Itai K, Sakata K, et al. Comparison of low-density lipoprotein cholesterol concentrations measured by a direct homogeneous assay and by the Friedewald formula in a large community population. Clinica Chimica Acta [Internet]. 2010 Nov [cited 2025 Jul 17];411(21–22):1774–80. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20688051/
78. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. JAMA [Internet]. 2013 Nov 20 [cited 2025 Jul 17];310(19):2061–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24240933/

79. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a): Fasting and nonfasting levels, inflammation, and cardiovascular risk. Atherosclerosis [Internet]. 2014 [cited 2025 Jul 17];234(1):95–101. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24632508/
80. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. Circulation [Internet]. 2008 Nov 11 [cited 2025 Jul 17];118(20):2047–56. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18955664/
81. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. Circulation [Internet]. 2008 Sep 2 [cited 2025 Jul 17];118(10):993–1001. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18711012/
82. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: Clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points - A joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Eur Heart J [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2025 Jul 17];37(25):1944–58. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27122601/
83. Wilson PWF, Jacobson TA, Martin SS, Jackson EJ, Le NA, Davidson MH, et al. Lipid measurements in the management of cardiovascular diseases: Practical recommendations a scientific statement from the national lipid association writing group. J Clin Lipidol [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 Jul 17];15(5):629–48. Available from: https://www.lipidjournal.com/action/showFullText?pii=S1933287421002452
84. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2019 Jun 25 [cited 2025 Jul 17];73(24):e285–350. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30423393/
85. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem [Internet]. 1972 [cited 2025 Jul 17];18(6):499–502. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4337382/
86. Matas C, Cabré M, La Ville A, Prats E, Joven J, Turner PR, et al. Limitations of the Friedewald formula for estimating low-density lipoprotein cholesterol in alcoholics with liver disease. Clin Chem [Internet]. 1994 [cited 2025 Jul 22];40(3):404–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8131276/
87. Martin SS, Giugliano RP, Murphy SA, Wasserman SM, Stein EA, Češka R, et al. Comparison of low-density lipoprotein cholesterol assessment by Martin/Hopkins estimation, friedewald estimation, and preparative ultracentrifugation insights from the FOURIER trial. JAMA Cardiol [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2025 Jul 17];3(8):749–53. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29898218/
88. Sampson M, Wolska A, Meeusen JW, Otvos J, Remaley AT. The Sampson-NIH Equation Is the Preferred Calculation Method for LDL-C. Clin Chem [Internet]. 2024 Feb 7 [cited 2025 Jul 17];70(2):399–402. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/clinchem/hvad190
89. Nuwaylati DA, Awan ZA. A novel equation for the estimation of low-density lipoprotein cholesterol in the Saudi Arabian population: a derivation and validation study. Sci Rep [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Jul 18];14(1):5478. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10914719/
90. Alsadig REK, Morsi AN. Comparison of Multiple Equations for Low-Density Lipoprotein Cholesterol Calculation Against the Direct Homogeneous Method. J Lipid Atheroscler [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2025 Jul 18];13(3):348–57. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39355402/
91. Hirayama S, Miida T. Small dense LDL: An emerging risk factor for cardiovascular disease. Clinica Chimica Acta [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2025 Jul 17];414:215–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22989852/
92. Nuwaylati DA, Awan ZA. A novel equation for the estimation of low-density lipoprotein cholesterol in the Saudi Arabian population: a derivation and validation study. Sci Rep [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Jul 18];14(1):1–14. Available from: https://www.nature.com/articles/s41598-024-55921-w

93. Srisawasdi P, Chaloeysup S, Teerajetgul Y, Pocathikorn A, Sukasem C, Vanavanan S, et al. Estimation of plasma small dense LDL cholesterol from classic lipid measures. Am J Clin Pathol [Internet]. 2011 Jul [cited 2025 Jul 13];136(1):20–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21685028/
94. Han T, Piao Z, Yu Z, Xu W, Cui X. An equation for calculating small dense low-density lipoprotein cholesterol. Lipids in Health and Disease [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Jul 18];23(1):1–9. Available from: https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-024-02345-0
95. Sampson M, Wolska A, Warnick R, Lucero D, Remaley AT. A New Equation Based on the Standard Lipid Panel for Calculating Small Dense Low-Density Lipoprotein-Cholesterol and Its Use as a Risk-Enhancer Test. Clin Chem [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 Jul 18];67(7):987–97. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33876239/
96. Sampson M, Ling C, Sun Q, Harb R, Ashmaig M, Warnick R, et al. A New Equation for Calculation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Normolipidemia and/or Hypertriglyceridemia. JAMA Cardiol [Internet]. 2020 May 1 [cited 2025 Jul 18];5(5):540–8. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2761953
97. McNamara JR, Shah PK, Nakajima K, Cupples LA, Wilson PWF, Ordovas JM, et al. Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: Results from the Framingham Heart Study. Atherosclerosis [Internet]. 2001 [cited 2025 Jul 17];154(1):229–36. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11137104/

Capitolul 39.2. Stabilirea țintelor terapeutice

Adina Braha

39.2.1. Stabilirea riscului cardiovascular

Încadrarea fiecărei persoane într-o categorie de risc cardiovascular (CV) este esențială pentru a stabili țintele terapeutice pentru tratamentul dislipidemiilor.

Modelele de estimare a riscului CV nu sunt necesare pentru persoanele cu boală cardiovasculară aterosclerotică (BCVA), diabet zaharat (DZ) de tip 1 sau de tip 2, insuficiență cardiacă (IC), Lp(a) crescută, scor de calciu coronarian > 100 sau boală cronică de rinichi (BCR), deoarece acestea au automat un risc CV total înalt sau foarte înalt.

Pentru persoanele aparent sănătoase, se recomandă utilizarea unui sistem de estimare a riscului CV, cum ar fi **SCORE** (**E**stimarea **S**istematică a **R**iscului **C**oronarian), care estimează riscul cumulativ pe 10 ani al unui eveniment CV fatal.[1] Începând cu anul 2023, se utilizează și modelul **SCORE2** care oferă estimări ale riscului de evenimente CV fatale și non-fatale pe o perioadă de 10 ani pentru persoanele cu vârsta cuprinsă între 40 și 69 de ani, iar **SCORE2-OP** (Older Persons - Persoane în vârstă) a fost creat special pentru persoanele cu vârsta ≥70 de ani.[2] Aceste sisteme sunt utile pentru a estima riscul CV total, deoarece multe persoane au mai mulți factori de risc care, în combinație, pot duce la niveluri crescute de risc CV total.

Sistemul SCORE [1] evaluează riscul CV pe baza mai multor factori de risc CV: zona geografică, sexul, statusul de fumător, vârsta, valoarea tensiunii arteriale (TA) și valoarea colesterolului total. România se află într-o zonă cu risc foarte ridicat.

De asemenea, modelul SCORE2-Diabetes a fost conceput pentru utilizarea specifică la persoanele cu DZ, dar fără antecedente de boli CV. Graficele SCORE2 nu se aplică pacienților cu BCVA documentată sau cu alți factori de risc înalt cum ar fi DZ, hipercolesterolemie familială (HF) sau alte afecțiuni rare sau genetice ale lipidelor sau TA, BCR sau la femeile însărcinate.[3]

Există și alte sisteme de apreciere a riscului CV, cum ar fi: modelul Framingham,[4] ASSIGN (CV risk estimation model from the Scottish Intercollegiate Guidelines Network),[5] QRISK2,[6,7] Prospective Cardiovascular Münster Study (PROCAM),[8] Reynolds Risk Score,[9] CUORE,[10] Pooled Cohort equations,[11–14] Globorisk,[15] U Prevent (SCORE2-Diabetes,[3] DIAL2 model,[16] LIFE-CVD2 model,[17] SMART2,[18] SMART REACH[19]) etc.[20,21]

În Tabelul 39.2.1 sunt prezentate caracteristicile principale și obiectivele pentru o parte din sistemele de apreciere a riscului CV existente la ora actuală.

Tabelul 39.2.1. Sisteme de apreciere a riscului CV

Ecuația de risc	**Parametrii pentru estimarea riscului**	**Obiective**
Pooled Cohort Equations[11-14]	Vârstă, sex, TAS, tratament pentru HTA, CT, HDLc, istoric DZ tip 2, status fumător	Riscul la 10 ani de IM non-fatal, mortalitate CV, AVC fatal și non-fatal
Framingham Risk Score [4]	Vârstă, sex, TAS, CT, DZ tip 2, status fumător	Riscul la 10 ani de IM non-fatal și mortalitate CV
Assign risk score[5]	Vârstă, sex, TAS, CT, DZ tip 2, status fumător, deprivare socială, AHC de BCV	Riscul la 10 ani de evenimente CV
QRISK3 score[6,7]	Vârstă, sex, TAS, CT/HDLc, DZ tip 2, status fumător, etnie, deprivare socială, IMC, AHC de BCV, HTA, poliartrita reumatoidă, FiA, BCR stadiul 4 sau 5, corticoterapie, LES, migrenă, boli mentale, disfuncție erectilă	Riscul la 10 ani de evenimente CV

Prospective Cardiovascular Münster risk score[8]	Vârstă, TAS, LDLc, HDLc, TG, DZ tip 2, AHC de IM, status fumător	Riscul la 10 ani de evenimente CV, fatale și non-fatale
CUORE risk score[10]	Vârstă, sex, TAS, CT, HDLc, DZ tip 2, HTA, status fumător	Riscul la 10 ani de evenimente CV (coronariene, AVC)
Reynolds Risk score[9]	Vârstă, sex, TAS, CT, HDLc, HbA1c dacă are DZ, fumat, hsCRP și AHC de BCV	Riscul la 10 ani de evenimente CV

TAS= tensiunea arterială sistolică; HTA= hipertensiune arterială; CT= colesterol total; HDLc= colesterol din lipoproteinele cu densitate mare; LDLc= colesterol din lipoproteinele cu densitate mică; DZ= diabet zaharat; IM= infarct miocardic; CV= cardiovascular; AVC= accident vascular cerebral; AHC= antecedente heredo-colaterale; BCV= boală cardiovasculară; FiA= fibrilație atrială; BCR= boală cronică de rinichi; LES= lupus eritematos sistemic; HbA1c= hemoglobina glicată A1c; hsCRP= proteina C reactivă înalt senzitivă;

39.2.1.1. Categorii de risc CV

Principalele categorii de risc CV utilizate în sistemul SCORE[1] (2019) sunt prezentate în Tabelul 39.2.2. [22,23]

Tabelul 39.2.2. Categorii de risc CV folosind sistemul SCORE

Risc foarte înalt	Persoane cu oricare dintre următoarele: • BCVA documentată: - clinic: sindrom coronarian acut (SCA) în antecedentele personale (IM sau angină instabilă), angină stabilă, revascularizare coronariană (PCI, CABG și alte proceduri), AVC sau AIT și BAP; - imagistic: placă de aterom semnificativă la angiografia coronariană sau la angio-CT (boală coronariană multivasculară cu două artere epicardice majore cu stenoză > 50%) sau la ecografia carotidiană. • DZ cu afectare a unui organ țintă sau DZ asociat cu cel puțin trei factori de risc majori sau debut precoce al DZ de tip 1 cu durată de evoluție lungă (>20 de ani); • BCR severă (eRFG < 30 mL/min/1,73 m^2); • Un SCORE calculat ≥ 10% pentru riscul de BCV fatală pe 10 ani; • HF cu BCVA sau cu un alt factor de risc major.
Risc înalt	Persoane cu: • Factori de risc unici semnificativ crescuți, în special CT >310 mg/dL (>8 mmol/L), LDLc >190 mg/dL (>4,9 mmol/L) sau TA ≥180/110 mmHg; • Pacienți cu HF fără alți factori de risc majori; • Pacienți cu DZ fără afectare a organelor țintă, cu o durată a DZ ≥10 ani sau un alt factor de risc suplimentar; • BCR moderată (eRFG= 30-59 mL/min/1,73 m^2); • Un SCORE calculat ≥5% și <10% pentru riscul de 10 ani de BCV fatale.
Risc moderat	• Pacienți tineri (DZ tip 1 <35 ani; DZ tip 2 <50 ani) cu durata DZ <10 ani, fără alți factori de risc; • SCORE calculat ≥1% și <5% pentru riscul de BCV fatale pe 10 ani.
Risc scăzut	• SCORE calculat <1% pentru riscul de BCV fatale pe 10 ani.

BCVA= boală cardiovasculară aterosclerotică; IM= infarct miocardic; PCI= intervenție coronariană percutanată; CABG= bypass aorto-coronarian; AVC= accident vascular cerebral; AIT= accident ischemic tranzitor; BAP= boală arterială periferică; angio-CT= angiografie computer-tomograf; DZ= diabet zaharat; BCR= boală cronică de rinichi; eGFR= rată de filtrare glomerulară estimată; SCORE= Estimarea Sistematică a Riscului Coronarian; HF= hipercolesterolemie familială; CT= colesterol total; LDLc= colesterol din lipoproteinele cu densitate mică; TA= tensiune arterială;

Există o varietate de factori de risc care pot crește riscul CV estimat inițial. Aceștia se referă atât la factori de risc nemodificabili, precum vârsta sau sexul, cât și la condiții sau circumstanțe care pot amplifica riscul CV:[22–24]

- istoric familial de boli CV premature (bărbați: <55 ani și femei: <60 ani);
- sedentarism și lipsa activității fizice;
- privare socială și stres psihosocial;
- hipercolesterolemie primară;
- sindrom metabolic;
- boli autoimune cu inflamație asociată;
- tratament pentru infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV);
- tulburări psihice majore;
- hipertrofie ventriculară stângă;
- boala cronică de rinichi;
- fibrilație atrială;
- sindromul de apnee obstructivă în somn;
- boală hepatică steatozică;
- migrenă însoțită de aură;
- menopauza precoce;
- hipertensiune arterială asociată sarcinii;
- preeclampsie/eclampsie;
- disfuncție erectilă;
- lipide/biomarkeri, investigații paraclinice asociate cu un risc crescut de BCVA;
- un indice de gleznă-braț (IGB) < 0,9;
- hipertrigliceridemie primară persistent crescută (TG ≥175 mg/dL, optim 3 determinări);
- proteină C reactivă înalt sensibilă crescută (≥2,0 mg/L);
- Lp(a) crescută: o indicație relativă pentru măsurarea acesteia sunt antecedentele familiale de BCVA; niveluri ale Lp(a) ≥50 mg/dL sau ≥125 nmol/L constituie un factor de creștere a riscului, în special la niveluri mai crescute de Lp(a);
- Apo B ≥130 mg/dL: o indicație relativă pentru măsurarea acesteia ar fi TG ≥200 mg/dL; un nivel al Apo B ≥130 mg/dL corespunde unui LDLc ≥160 mg/dL și constituie un factor de creștere a riscului CV.

În Ghidurile ESC de prevenție a BCV din 2016[25] și în Ghidul de tratament al dislipidemiei din 2019[22,23] era utilizat algoritmul SCORE pentru estimarea riscului de mortalitate prin BCV la 10 ani,[26,27] pe care l-am prezentat și analizat anterior. Am menținut algoritmul SCORE pentru că este ușor de utilizat și are o bună aplicabilitate practică.

Totuși, morbiditatea CV (IM non-fatal, AVC non-fatal) combinată cu mortalitatea CV reflectă mai bine povara BCVA. În anul 2021, sub egida ESC, s-a elaborat ”2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice”[28] care recomandă estimarea riscului CV de evenimente fatale și non-fatale la 10 ani folosind graficele *SCORE2* la pacienții aparent sănătoși <70 de ani fără BCVA stabilită, DZ, BCR, boli genetice/boli rare ale metabolismului lipidic sau ale TA, respectiv graficele *SCORE2-OP* la pacienții aparent sănătoși cu vârsta de ≥70 de ani fără BCVA stabilită, DZ, BCR, boli genetice/boli rare ale metabolismului lipidic sau ale TA, care estimează riscul apariției evenimentelor *CV fatale și non-fatale* la 5 și 10 ani.[29,30]

Există 4 variante ale SCORE2 și SCORE2-OP, adaptate riscului cardiovascular al diferitelor țări (scăzut, moderat, înalt și foarte înalt).[31] Pentru a estima riscul total de evenimente CV la 10 ani al unei persoane, trebuie inițial identificat graficul corespunzător țării, ulterior riscul asociat sexului,

statusului de fumător și vârstei, iar apoi, în cadrul acelui tabel, se găsește valoarea cea mai apropiată, corespunzătoare nivelului non-HDLc. Estimarea riscului trebuie ajustată în sens ascendent pe măsură ce vârsta pacientului se apropie de următoarea categorie de vârstă. *România* este în continuare situată în zona cu *risc CV foarte înalt*[2,28]

Grafice SCORE2 și SCORE2-OP sunt disponibile în aplicația ESC CVD Risk Calculator: *https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app; http://www.heartscore.org; https://www.u-prevent.com*.

La persoanele aparent sănătoase, există recomandări diferite bazate pe riscul CV, în funcție de vârstă și scorul SCORE2, respectiv SCORE2-OP.

39.2.1.2. Categorii de risc CV conform SCORE2 și SCORE2-OP

Categoriile de risc CV conform SCORE2 și SCORE2-OP la persoane aparent sănătoase în funcție de vârstă și recomandările aferente sunt prezentate în Tabelul 39.2.3. [28]

Tabelul 39.2.3. Categorii de risc CV conform SCORE2 și SCORE2-OP la persoane aparent sănătoase în funcție de vârstă

Categoria de risc CV	**<50 ani**	**50-69 ani**	**≥70 ani***
Risc CV moderat-scăzut: în general, nu se recomandă tratamentul factorilor de risc.	<2,5%	<5%	<7,5%
Risc CV înalt: tratamentul factorilor de risc ar trebui luat în considerare	2,5-7,5%	5-10%	7,5-15%
Risc CV foarte înalt: în general, se recomandă tratamentul factorilor de risc.	≥7,5%	≥10%	≥15%

* Risc CV, de la scăzut până la foarte înalt, în funcție SCORE2-OP pentru persoanele cu vârsta ≥70 de ani

În funcție de ***comorbiditățile asociate***, pacienții prezintă un risc CV moderat până la foarte înalt, conform Tabelului 39.2.4.[28]

Tabelul 39.2.4. Categorii de risc CV în funcție de comorbiditățile asociate ale pacienților

Categorii persoane	**Subgrupuri**	**Categorii de risc**
Pacienţi cu BCR		
BCR fără DZ sau BCVA	BCR moderată • eRFG 30-44 mL/ min/1,73 m^2 și RACu <30 mg/g *sau* • eRFG 45-59 mL/ min/1,73 m^2 și RACu 30-300 mg/g *sau* • eRFG ≥60 mL/min/1,73m^2 și RACu >300 mg/g	Risc înalt
	BCR severă • eRFG <30 mL/ min/1,73 m^2 *sau* • eRFG 30-44 mL/min/1,73 m^2 și RACu >30 mg/g *sau* • eRFG 45-59 mL/min/1,73 m^2 și RACu >300 mg/g	Risc foarte înalt
Hipercolesterolemie familială		
Asociată cu valori marcat crescute ale colesterolului		Risc înalt
DZ tip 2		
Pacienți cu DZ de scurtă durată (<10 ani), bine controlat, fără AOT, fără factori de risc CV		Risc moderat

Pacienți cu DZ fără BCVA și/sau AOT severă, care nu îndeplinesc criteriile de risc moderat	Risc înalt
Pacienți cu DZ cu BCVA și/sau AOT severă	Risc foarte înalt
Boală cardiovasculară aterosclerotică	
BCVA documentată clinic: istoric de IMA, SCA, revascularizare coronariană, AVC și AIT, anevrism de aortă și BAP *sau* imagistic: include plăcile de aterom la coronarografie, ultrasonografia carotidiană sau angio-CT.	Risc foarte înalt

BCVA= boală cardiovasculară aterosclerotică; IMA= infarct miocardic acut; AVC= accident vascular cerebral; AIT= accident ischemic tranzitor; BAP= boală arterială periferică; angio-CT= angiografie computer-tomograf; DZ= diabet zaharat; BCR= boală cronică de rinichi; eGFR= rată de filtrare glomerulară estimată; RACu= raport albumină/creatinină urinară; AOT= afectare de organ țintă.

Ghidurile de tratament a dislipidemiilor au recomandări bazate pe dovezi de dată recentă și iau în considerare mai multe principii:[32]

- Studiile genetice, epidemiologice și clinice sugerează că LDLc joacă cel mai important rol cauzal în BCVA;
- Studiile clinice care implică medicamente destinate scăderii LDLc demonstrează că riscul relativ CV scade în mod proporțional cu reducerea absolută a nivelului de LDLc;
- Cu cât reducerea LDLc obținută este mai mare, cu atât beneficiul clinic este mai mare. Această corelație pare a fi independentă de tipul de medicament utilizat pentru a atinge această reducere (statine, ezetimib sau inhibitori de proprotein convertaza subtilizin/kexină tip 9 (PCSK9), fie folosiți izolat, fie în combinație), fiind mai degrabă legată de amploarea scăderii; intensitatea reducerii LDLc depinde de riscul individual, indiferent dacă ne referim la prevenția primară sau secundară;
- Dacă se constată necesitatea unei terapii medicamentoase, prima opțiune este administrarea unei *statine cu intensitate crescută*, utilizând cea mai mare doză recomandată sau tolerată, cu scopul de a atinge obiectivul terapeutic; în situația în care obiectivul nu este atins, se va adăuga *ezetimib*, iar dacă acest lucru nu este suficient pentru a atinge ținta dorită, se poate introduce un *inhibitor PCSK9*;[33]
- Deși LDLc este ținta primară a tratamentului, *non-HDLc și Apo B sunt co-ținte primare*, în special la persoanele cu DZ, obezitate abdominală, sindrom metabolic; determinarea Apo B oferă informații legate de numărul tuturor particulelor aterogene, inclusiv lipoproteinele reziduale și Lp(a);[33,34]
- Importanța în obținerea rezultatelor favorabile este legată și de aderența și persistența la tratament;
- Lp(a) este un factor de risc CV independent și este necesară dozarea ei cel puțin o dată în viață.

39.2.2. Obiectivele tratamentului

Recomandările terapeutice din ghidurile europene sunt clasificate în funcție de clasa de recomandare și nivelul de evidență, ceea ce ajută la aplicarea lor corectă în practica clinică (Tabelul 39.2.5., Tabelul 39.2.6.).[23–25,35,36]

Tabelul 39.2.5. Clase de recomandare

Clasa	**Definiția**	**Indicație de utilizare**
Clasa I	Dovezi și/sau acord general că un anumit tratament sau o anumită procedură este benefică, utilă, eficientă	Este recomandat sau este indicat
Clasa II	Dovezi contradictorii și/sau opinii divergente privind utilitatea/eficacitatea unui tratament sau proceduri	

Clasa IIa	Greutatea dovezilor/opiniei se află în favoarea utilității/eficienței	Ar trebui luat în considerare
Clasa IIb	Eficiența/utilitatea este mai puțin stabilită prin dovezi/opinii	Poate fi luat în considerare
Clasa III	Exista dovezi sau acord general că tratamentul sau procedura dată nu este utilă/eficientă și, în unele cazuri, poate fi dăunătoare	Nu este recomandată

Tabelul 39.2.6. Niveluri de dovezi/evidențe

Nivel de evidență A	Date derivate din mai multe trialuri/studii clinice randomizate sau meta-analize
Nivel de evidență B	Date derivate dintr-un singur studiu clinic/trial randomizat sau studii ample, mari nerandomizate
Nivel de evidență C	Consensul opiniei experților și/sau studii de mică amploare, studii retrospective, studii de registre

LDLc este principalul factor care crește riscul CV. Ținta LDLc trebuie individualizată în funcție de categoria de risc CV, afecțiuni asociate, vârsta, răspunsul individual la terapie (Tabelul 39.2.7.). [28]

Tabelul 39.2.7. Obiectivele de tratament pentru LDLc

Categorii de risc CV	**Ținta LDLc**	**Clasa**	**Nivel evidență**
În prevenția secundară la persoanele cu risc CV foarte înalt	<55 mg/dL (<1,4 mmol/L) și reducere cu ≥50% din valoarea inițială	I	A
În prevenția primară la persoanele cu risc CV foarte înalt, dar fără HF	<55 mg/dL (<1,4 mmol/L) și reducere cu ≥50% din valoarea inițială	I	C
În prevenția primară pentru persoanele cu HF la risc CV foarte înalt	<55 mg/dL (<1,4 mmol/L) și reducere cu ≥50% din valoarea inițială	IIa	C
Pentru pacienții cu BCVA care prezintă un al doilea eveniment vascular în decurs de 2 ani (nu neapărat de același tip ca primul eveniment) în timp ce urmează terapie pe bază de statine cu doză maximă tolerată	<40 mg/dL (<1,0 mmol/L)	IIb	B
Persoanele cu risc CV crescut	<70 mg/dL (<1,8 mmol/L) și reducere cu ≥50% din valoarea inițială	I	A
Persoanele cu risc CV moderat	<100 mg/dL (<2,6 mmol/L)	IIa	A
Persoanele cu risc CV scăzut	<116 mg/dL (<3,0 mmol/L)	IIb	A

BCVA= boală cardiovasculară aterosclerotică; HF= hipercolesterolemie familială; CV= cardiovascular

Lipoproteinele (LP) bogate în TG și remnanții acestora sunt responsabile pentru transportul majorității TG. Concentrația plasmatică a TG reflectă astfel concentrația LP bogate în TG care conțin Apo B circulante. Nivelurile plasmatice crescute de TG sunt asociate cu un risc crescut de BCVA, dar această asociere se reduce sau chiar dispare, după ajustarea pentru non-HDLc, care reprezintă o estimare a concentrației totale a tuturor LP care conțin Apo B.

În funcție de riscul CV, ținta terapeutică pentru **non-HDLc, Apo B și TG** variază (Tabelul 39.2.8.).[22,23]

Tabelul 39.2.8. Ținta terapeutică a non-HDLc, Apo B și TG în funcție de riscul cardiovascular[37]

Categorie de risc CV	**Risc CV foarte înalt**	**Risc CV înalt**	**Risc CV moderat**
Non-HDLc	<85 mg/dL (<2,2 mmol/L)	<100 mg/dL (<2,6 mmol/L)	<130 mg/dL (<3,4 mmol/L)

Apo B	<65 mg/dL	<80 mg/dL	<100 mg/dL
TG*	<150 mg/dL sau <1,7 mmol/L		

*TG nu sunt ținta terapeutică dar nivelurile reduse indică un risc mai scăzut

Scăderea TG cu fibrați reduce riscul de evenimente CV la fel de mult ca terapiile de scădere a LDLc, dacă ne referim la impactul asupra scăderii non-HDLc, sugerând că efectul TG plasmatice asupra BCVA este mediat de modificările concentrației LP bogate în TG, așa cum este estimată de non-HDLc. Și în această situație, țintele terapeutice trebuie individualizate. Deși sunt considerate ținte secundare, în unele situații patologice, precum DZ, obezitate abdominală, sindrom metabolic, non-HDLc și Apo B se consideră că trebuie abordate ca și co-ținte primare.[22,23]

39.2.3. Strategii terapeutice

Nu doar persoanele cu risc crescut ar trebui identificate și tratate, dar și cele cu risc moderat ar trebui să primească recomandări cu privire la schimbările stilului de viață și, în unele situații, asocierea terapiei medicamentoase.

Strategia terapeutică trebuie adaptată în funcție de riscul CV și de nivelurile de bază ale LDLc.[28]

În Tabelul 39.2.9. sunt prezentate strategiile de intervenție terapeutică la persoanele fără tratament, în funcție de riscul CV total și de nivelul de LDLc.[23,28]

Tabelul 39.2.9. Strategii de intervenție terapeutică la persoanele fără tratament, în funcție de riscul CV total și de nivelul de LDLc

	Risc CV	Valoarea LDLc fără tratament mg/dL (mmol/L)					
		< 55 (<1,4)	55 – 69 (1,4 -1,7)	70 – 99 (1,8 -2,6)	100 – 115 (2,6 -3,9)	116 – 189 (3 -4,8)	≥ 190 (≥ 4,9)
PREVENȚIE PRIMARĂ	Scăzut	MSV	MSV	MSV	MSV	MSV sic TF	MSV + TF
	Clasa/Nivel	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A
	Risc moderat	MSV	MSV	MSV	MSV sic TF	MSV sic TF	MSV + TF
	Clasa/Nivel	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A
	Risc înalt	MSV	MSV	MSV sic TF	MSV + TF	MSV + TF	MSV + TF
	Clasa/Nivel	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A
	Risc foarte înalt	MSV	MSV sic TF	MSV + TF	MSV + TF	MSV + TF	MSV + TF
	Clasa/Nivel	IIa/B	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A
PREVENȚIE SECUNDARĂ	Risc foarte înalt	MSV sic TF	MSV + TF	MSV + TF	MSV + TF	MSV + TF	MSV + TF
	Clasa/Nivel	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A

CV= cardiovascular; MSV= modificarea stilului de viață; TF= terapie farmacologică; P= prevenție; sic= se ia în considerare

Alături de modificarea stilului de viață, deseori este necesară farmacoterapia. *Recomandările actuale pentru scăderea farmacologică a LDLc* sunt prezentate în Tabelul 39.2.10.[28]

Tabelul 39.2.10. Recomandări pentru scăderea farmacologică a LDLc

Recomandări	**Clasa**	**Nivel evidență**
Se recomandă administrarea unei statine de intensitate crescută până la doza maximă tolerată, în scopul atingerii obiectivelor stabilite pentru nivelul de risc specific	I	A
Dacă nu se ating obiectivele terapeutice utilizând doza maximă tolerată de statină, se sugerează asocierea acesteia cu ezetimib	I	B
În cazul pacienților aflați în prevenție primară, cu un risc CV foarte crescut, dar fără HF, dacă nivelul LDLc dorit nu este atins prin utilizarea dozelor maxime tolerate de statină și ezetimib, se poate lua în considerare asocierea unui inhibitor PCSK9	IIb	C
În cazul prevenției secundare, pacienții cu risc CV foarte crescut care nu reușesc să își atingă obiectivele cu doza maximă tolerată de statină și ezetimib ar trebui să beneficieze de o combinație cu un inhibitor PCSK9	I	A
Pentru pacienții cu HF cu risc foarte mare (adică cu BCVA sau cu un alt factor de risc major) care nu își ating obiectivele cu o doză maximă tolerată de statină și ezetimib, se recomandă o combinație cu un inhibitor PCSK9	I	C
Dacă tratamentul cu statine nu este bine tolerat, indiferent de doză (inclusiv după o nouă încercare), trebuie luat în considerare ezetimibul	IIa	C
Dacă tratamentul cu statine nu este bine tolerat, indiferent de doză (chiar și după o nouă încercare), se poate lua în considerare și un inhibitor PCSK9 adăugat la ezetimib	IIb	C
Dacă ținta terapeutică nu este atinsă, se poate lua în considerare combinația de statină cu un sechestrant al acizilor biliari	IIb	C

Abrevieri: CV= cardiovascular; HF= hipercolesterolemie familială; PCSK9= proprotein convertaza subtilizin/kexină tip 9; BCVA= boală cardiovasculară aterosclerotică

Recomandările pentru tratamentul medicamentos în hipertrigliceridemie sunt prezentate în Tabelul 39.2.11.[37]

Tabelul 39.2.11. Recomandări pentru tratamentul medicamentos în hipertrigliceridemie

Recomandări	**Clasa**	**Nivel de evidență**
Tratamentul cu statine este recomandat ca primă linie, de elecție, pentru reducerea riscului de BCVA la persoanele cu risc crescut, cu hipertrigliceridemie (TG >200 mg/dL sau >2,3 mmol/L)	I	B
La persoanele cu risc crescut (sau peste) cu niveluri ale TG între 135-499 mg/dL (1,5 - 5,6 mmol/L), în ciuda tratamentului cu statine, acizii grași polinesaturați Ω-3 (icosapent etil 2x2 g/zi) trebuie luați în considerare în combinație cu o statină	IIa	B
În prevenția primară, la persoanele care au atins ținta de LDLc, dar au niveluri de TG >200 mg/dL (>2,3 mmol/L), fenofibratul sau bezafibratul pot fi luați în considerare în combinație cu statine	IIb	B
La pacienții cu risc crescut (sau peste) care sunt la ținta LDLc cu niveluri de TG >200 mg/dL (>2,3 mmol/L), fenofibratul sau bezafibratul pot fi luate în considerare în combinație cu statine	IIb	C

BCVA= boală cardiovasculară aterosclerotică; TG= trigliceride; LDLc= colesterol din lipoproteinele cu densitate mică; Ω= omega.

Studiile observaționale au demonstrat o asociere inversă între valorile HDLc plasmatice și riscul de BCVA. În schimb, studiile de randomizare mendeliană nu oferă dovezi convingătoare că HDLc este asociat cauzal cu riscul de BCVA.[38,39] Până în prezent, nu au fost stabilite obiective specifice pentru nivelurile de HDLc, deși creșterile HDLc prezic regresia aterosclerozei, iar HDLc scăzut este asociat cu un exces de evenimente și mortalitate la pacienții cu boală coronariană, chiar la niveluri scăzute de LDLc. Deși nu este o țintă terapeutică, se consideră că valorile dezirabile ale **HDLc sunt la femei >50 mg/dL, iar la bărbați >40 mg/dL**.[40]

Nici Lp(a) nu este considerată, la ora actuală, o țintă în tratamentul dislipidemiilor. **Valorile normale ale Lp(a) sunt considerate a fi <30 mg/dL sau <75 nmol/L**.[32,41]

39.2.4. Noi strategii terapeutice-abordarea în trepte

O nouă recomandare propusă de ghidul ESC din anul 2021 este abordarea etapizată a țintelor terapeutice, inclusiv pentru LDLc, prezentată în Tabelul 39.2.12.[28] Această abordare poate părea nouă, însă, în realitate, reflectă practica clinică, în care intensificarea tratamentului este luată în considerare în funcție de beneficiul anticipat, efectele adverse și, important, preferințele pacientului. Țintele finale ale nivelului seric al lipidelor sunt identice cu cele din Ghidul de Dislipidemie ESC/EAS din 2019.[37]

Studii recente demonstrează că un tratament etapizat nu afectează atingerea obiectivelor terapeutice, având în același timp o corelație cu un număr mai redus de efecte adverse și o satisfacție crescută a pacientului.

În cazul pacienților cu risc extrem de ridicat, se recomandă trecerea directă la obiectivul de reducere a LDLc conform etapei 2.

După finalizarea etapei 1, este esențial ca intensificarea tratamentului în etapa 2 să fie o opțiune luată în considerare, precoce, pentru toți pacienții. Având în vedere avantajele asociate unui nivel LDLc mai scăzut, se recomandă intensificarea tratamentului, în special în situații în care se administrează doze submaximale de statine.[37]

Tabelul 39.2.12. Ținte ale tratamentului pentru diferite categorii de pacienți și tratamentul în trepte

	Treapta 1	**Treapta 2**
Pacienți aparent sănătoși		
<50 ani	LDLc <100 mg/dL (2,6 mmol/L)	Pacienți cu risc înalt: LDLc <70 mg/dL (1,8 mmol/L) și o reducere ≥50%; Pacienți cu risc foarte înalt: LDLc <55 mg/dL (1,4 mmol/L) și o reducere ≥50%;
50-69 ani	LDLc <100 mg/dL (2,6 mmol/L)	Pacienți cu risc înalt: LDLc <70 mg/dL (1,8 mmol/L) și o reducere ≥50%; Pacienți cu risc foarte înalt: LDLc <55 mg/dL (1,4 mmol/L) și o reducere ≥50%;
≥70 ani	LDLc <100 mg/dL (2,6 mmol/L)	Pacienți cu risc înalt: LDLc <70 mg/dL (1,8 mmol/L) și o reducere ≥50% Pacienți cu risc foarte înalt: LDLc <55 mg/dL (1,4 mmol/L) și o reducere ≥50%
Pacienți cu DZ tip 2		
Pacienți fără BCVA sau AOT severă	LDLc <100 mg/dL (2,6 mmol/L)	LDLc <70 mg/dL (1,8 mmol/L) și o reducere cu ≥50%
Pacienți cu BCVA și/sau AOT severă	LDLc <70 mg/dL (1,8 mmol/L)	LDLc <55 mg/dL (1,4 mmol/L) și o reducere cu ≥50%
Pacienți cu BCVA		
Pacienți cu BCVA	LDLc <70 mg/dL (1,8 mmol/L) și reducere cu ≥50%	LDLc <55 mg/dL (1,4 mmol/L) și o reducere cu ≥50%
Pacienți cu HF		
Pacienți cu HF	LDLc <100 mg/dL (2,6 mmol/L) și reducere ≥50%	Pacienți cu risc înalt: LDLc <70 mg/dL (1,8 mmol/L); Pacienți cu risc foarte înalt: LDLc < 55 mg/dL (1,4 mmol/L)
Pacienți cu BCR		
Pacienții cu BCR	LDLc <100 mg/dL (2,6 mmol/L) și o reducere ≥50%	Pacienți cu risc înalt: LDLc <70 mg/dL (1,8 mmol/L); Pacienți cu risc foarte înalt: LDLc <55 mg/dL (1,4 mmol/L)

BCVA= boală cardiovasculară aterosclerotică; BCR= boală cronică de rinichi; AOT= afectare de organ țintă; HF= hipercolesterolemie familială; LDLc= colesterol din lipoproteinele cu densitate mică

La persoanele sub 70 ani, ghidul ESC 2021 recomandă ajustarea agresivă a terapiei hipolipemiante în funcție de gradul de risc CV, cu ținte de LDLc clare. Strategia de tratament a LDLc la persoanele sub 70 ani este prezentată în Tabelul 39.2.13.[28]

Tabel 39.2.13. Recomandări privind reducerea farmacologică a LDLc la persoanele <70 ani

Recomandări	**Clasa**	**Nivel**
Terapie cu statine de intensitate înaltă, până la doza maxim tolerată, pentru atingerea LDLc țintă, conform grupului de risc specific	I	A
Ținta LDLc <55 mg/dL (<1,4 mmol/L) și reducerea LDLc cu ≥50% față de valoarea inițială ar trebui luate în considerare la persoanele aparent sănătoase <70 ani cu risc foarte înalt	IIa	C
Ținta LDLc <70 mg/dL (<1,8 mmol/L) și reducerea LDLc cu ≥50% față de valoarea inițială ar trebui luate în considerare la persoanele aparent sănătoase <70 ani cu risc înalt	IIa	C
La pacienții cu BCVA documentată se recomandă tratament hipolipemiant cu țintă finală a LDLc <55 mg/dL (<1,4 mmol/L) și reducerea LDLc cu ≥50% față de valoarea inițială	I	A
Dacă țintele nu sunt obținute cu doza maxim tolerată de statină, se recomandă adăugarea ezetimibului	I	B
Pentru prevenția primară la pacienții cu risc foarte înalt, dar fără HF, dacă LDLc țintă nu este obținut cu doza maximă de statină tolerată și ezetimib, poate fi luată în considerare terapia combinată care să includă un inhibitor PCSK9	IIb	C
Pentru prevenția secundară la pacienții ce nu ating țintele terapeutice cu doza maximă de statină tolerată și ezetimib, se recomandă terapia combinată care să includă un inhibitor PCSK9	I	A
Pentru pacienții cu HF și risc foarte înalt (cum ar fi prezența BCVA sau a unui alt factor de risc major) ce nu ating țintele terapeutice cu doza maximă de statină tolerată și ezetimib, se recomandă terapia combinată care să includă un inhibitor PCSK9	I	C
Dacă pacientul nu tolerează nicio doză de statină (chiar și după reîncercare), ar trebui luată în considerare administrarea de ezetimib	IIa	B
Dacă pacientul nu tolerează nicio doză de statină (chiar și după reîncercare), poate fi luată în considerare adăugarea unui inhibitor PCSK9 la ezetimib	IIb	C
Dacă țintele terapeutice nu sunt atinse, poate fi luată în considerare adăugarea la tratamentul cu statină a unui sechestrant de acizi biliari	IIb	C
Tratamentul cu statină nu este recomandat femeilor înainte de menopauză care iau în considerare o sarcină sau nu folosesc contracepție corespunzătoare	III	C

BCVA= boală cardiovasculară aterosclerotică; BCR= boală cronică de rinichi; AOT= afectare de organ țintă; HF= hipercolesterolemie familială; LDLc= colesterol din lipoproteinele cu densitate mică.

Pe lângă recomandările pentru tratamentul hipercolesterolemiei, în funcție de clasa individuală de risc, ghidurile includ și *recomandări pentru grupuri specifice* de pacienți și anume: pacienți cu HF, femei în perioada fertilă, persoane în vârstă (>75 ani), persoane cu DZ, pacienți cu SCA. Pentru alte grupuri de pacienți cum ar fi pacienții cu BCR, IC, AVC sau intervenție coronariană percutanată, recomandările se bazează pe categoria de risc. Iată câteva dintre aceste recomandări:[33,42–44]

- Pentru pacienții adulți cu HF, cu risc CV foarte înalt, ținta terapeutică pentru LDLc este <55 mg/dL sau <70 mg/dL dacă nu sunt prezenți alți factori de risc. În populația pediatrică, pentru copiii cu HF, obiectivele terapeutice sunt mai puțin stricte: la copiii >10 ani, se vizează LDLc <135 mg/dL (<3,5 mmol/L), iar la cei cu vârste <10 ani, o reducere ≥50% a LDLc. Medicamentele utilizate la copii sunt limitate: pravastatină (10-20 mg/zi, la cei cu vârsta între 8-12 ani, 10-40 mg/zi, între 14-18 ani), atorvastatină (la copii peste 10 ani, doza inițială este 10 mg/zi, ulterior se poate crește cu atenție), rosuvastatină (la copii cu vârsta 6-9 ani, 5-10 mg/zi, la cei cu vârsta 10-17 ani, 5-20 mg/zi).

Pentru femei, se aplică aceleași recomandări ca și pentru bărbați, cu mențiunea că terapia hipolipemiantă trebuie sistată pe perioada sarcinii/alăptării sau dacă sarcina este planificată.

La pacienții vârstnici (>75 de ani), beneficiul terapiei cu statine pare a fi similar cu cel de la pacienții mai tineri. Cu toate acestea, trebuie luată în considerare o potențială afectare a funcției renale și hepatice, iar terapia trebuie inițiată cu o doză mică.

Pacienții cu DZ sunt clasificați ca având risc foarte înalt sau înalt, în funcție de prezența sau absența leziunilor organelor țintă și de durata bolii. Prin urmare, obiectivele LDLc pentru persoanele cu DZ depind de categoria lor de risc. Cu toate acestea, au fost stabilite și unele obiective secundare pentru acești pacienți, legate de rolul LP care conțin Apo B în DZ și sindromul metabolic. Acești pacienți prezintă anomalii ale altor LP aterogene (dincolo de LDLc) și determinarea nivelurilor de non-HDLc și Apo B (cu obiective care depind întotdeauna de categoria de risc) este o abordare utilă.

Pacienții cu SCA au un risc CV crescut. La acești pacienți trebuie luată în considerare adăugarea unui inhibitor de PCSK9 la doza maximă tolerată de statină și ezetimib.

39.2.5. Comparație între recomandările din ghidurile ESC (European Society of Cardiology) și AHA/ACC (American Heart Association/ American College of Cardiology)

LDLc este ținta principală a terapiei în toate ghidurile. Țintele LDLc au devenit mai stricte în Ghidurile ESC recente.

Pentru *prevenția primară* la persoanele clasificate drept „persoane aparent sănătoase” **ghidurile ESC**,[37] personalizează terapia în funcție de vârsta și riscul SCORE2 al pacientului precum și în funcție de factorii modificatori de risc.

Acestea recomandă vizarea obiectivelor finale de reducere a LDLc:

- un obiectiv LDLc de <55 mg/dL (< 1,4 mmol/L) și o reducere a LDLc ≥50% față de valoarea inițială, în grupurile cu risc foarte înalt;
- LDLc <70 mg/dL (< 1,8 mmol/L) și reducerea LDLc ≥50% în grupurile cu risc înalt;
- un obiectiv de LDLc <100 mg/dL (<2,6 mmol/L) în grupurile cu risc moderat;
- un obiectiv de LDLc <116 mg/dL (<3,0 mmol/L) în grupurile cu risc scăzut.

Pentru *prevenția secundară,* se recomandă reducerea LDLc ≥50% față de valoarea inițială și un obiectiv LDLc de <55 mg/dL (< 1,4 mmol/L).

Ghidurile ESC recomandă o *abordare în trepte*, conform Figurii 39.2.1., luând în considerare riscul CV, beneficiile tratamentului, comorbiditățile, toleranța și preferințele pacientului. Ca tratament de primă linie, se recomandă utilizarea *unei statine cu intensitate mare* administrate până la cea mai mare doză tolerată sau recomandată, pentru a îndeplini obiectivele LDLc specifice grupului de risc din care face parte pacientul.

Dacă obiectivele nu sunt atinse, în ciuda dozei maxime tolerate de statină, se recomandă o combinație de *ezetimib*. Pentru grupul cu risc foarte înalt, dacă obiectivele privind LDLc nu sunt atinse în cadrul tratamentului cu statine și ezetimib, se recomandă un *inhibitori PCSK9* (anticorpi monoclonali sau siRNA).[37]

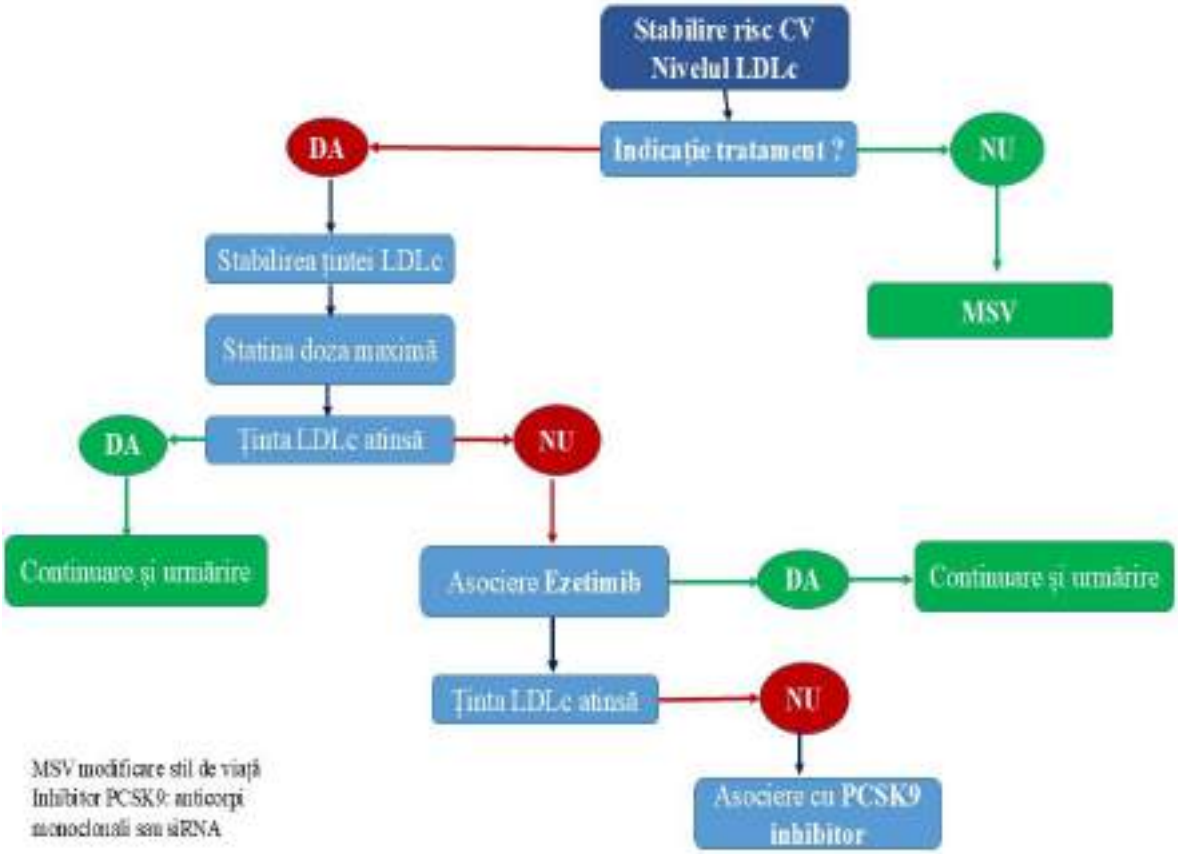


Figura 39.2.1. Abordarea terapeutică a hipercolesterolemiei

De asemenea, ghidurile ESC recomandă intensificarea tratamentului până la atingerea obiectivelor de LDLc, care, de regulă, sunt mai mici decât pragurile de tratament recomandate în ghidurile AHA/ACC/MS. Aceste obiective au fost determinate din studiile recente, terapia combinată demonstrând beneficii suplimentare atunci când LDLc este <70 mg/dL sau chiar <55 mg/dL.[28,33,45]

Ghidurile AHA/ACC/MS (*American Heart Association/American College* of *Cardiology/ Multisociety)* utilizează Pooled Cohort Equations (PCE)[11-14] pentru a calcula riscul CV. PCE estimează riscul pe 10 ani de a dezvolta BCVA (IM non-fatal sau deces prin boală coronariană și AVC fatal sau non-fatal, la persoanele fără BCVA).

În funcție de PCE*, riscul de BCVA* (fatală și non-fatală) la 10 ani se clasifică: înalt ≥20%, intermediar 7,5-20%, de graniță 5-7,5% și scăzut <5%.[45,46]

Ghidurile AHA/ACC/MS recomandă inițierea tratamentului cu statine și intensificarea acestuia în funcție de pragurile LDLc.

Pentru persoanele cu *risc scăzut sau de graniță* se recomandă *optimizarea stilului de viață.*

Pentru ***prevenția primară***, la persoanele cu PCE între 7,5-20% (*risc intermediar*) și la adulții cu vârsta cuprinsă între 40 și 75 de ani cu DZ sau LDLc ≥70 mg/dL până la <190 mg/dL, se recomandă inițierea tratamentului cu *statine cu acțiune moderată și se vizează o reducere a LDLc de 30-49%.*

Iar în grupurile cu *risc crescut* și la cei cu un nivel de LDLc ≥190 mg/dL, se recomandă inițierea tratamentului cu *statine de intensitate mare* și se vizează o reducere a LDLc ≥50%.[45,46]

Se recomandă evaluarea răspunsului terapeutic și a aderenței la tratament la intervale de 4-12 săptămâni și la 3-12 luni după inițierea terapiei cu statine. În funcție de rezultatele evaluării, poate fi necesară intensificarea tratamentului. Ezetimibul sau inhibitorii PCSK9 pot fi utilizați în asociere cu statina, la doza maximă, pentru a facilita intensificarea terapiei. La pacienții cu risc CV foarte crescut,

al căror nivel de LDLc rămâne ≥70 mg/dL (≥1,8 mmol/L) și la pacienții cu HF severă tratați cu statine și ezetimib în doză maximă tolerată, este rezonabil să adăugăm un inhibitor PCSK9.[45,47]

În prevenția primară, dacă LDLc este încă ≥190 mg/dL, sub tratament cu statine în doze maxime tolerate, pentru a obține o reducere a LDLc ≥50% și LDLc <100 mg/dL sau non-HDLc <130 mg/dL, agenții non-statinici, ezetimib și/sau inhibitorii PCSK9 se pot asocia tratamentului.[45,50–53]

În contextul ***prevenției secundare***, ghidurile AHA/ACC/MS recomandă *utilizarea statinelor de intensitate mare,* cu scopul de a realiza o reducere a nivelului de LDLc *de cel puțin 50%.*

În cazul în care administrarea dozei maxime de statine nu este tolerată, se recomandă statine de intensitate moderată, cu o reducere a LDLc cuprinsă între 30-49%. Dacă se constată că reducerile vizate nu sunt atinse, se recomandă inițial adăugarea de ezetimib. În situația în care valorile LDLc depășesc 70 mg/dL (1,8 mmol/L) sau non-HDLc este mai mare de 100 mg/dL (2,6 mmol/L) în urma tratamentului combinat cu statine și ezetimib, se poate considera introducerea unui inhibitor PCSK9.[46,48]

În caz de *hipertrigliceridemie*, ghidurile AHA/ACC/MS recomandă optimizarea dietei și a stilului de viață ca primă opțiune terapeutică, excluderea cauzelor secundare ale hipertrigliceridemiei și luarea în considerare a terapiei cu statine la pacienții cu hipertrigliceridemie moderată și risc crescut de BCVA la 10 ani. Consensul mai recent al experților ACC 2021 privind gestionarea reducerii riscului de BCVA la pacienții cu hipertrigliceridemie persistentă recomandă, de asemenea, luarea în considerare a acidului eicosapentaenoic la pacienții cu risc crescut.[49]

Consensul experților ACC din 2022 evidențiază abordările terapeutice *non-statinice* pentru scăderea LDLc, specific pentru adulții cu BCVA și risc foarte crescut.

În cazul în care pacienții nu ating o reducere de cel puțin 50% din LDLc și nu obțin valori ≤55 mg/dL pentru LDLc sau ≤85 mg/dL pentru non-HDLc, în ciuda tratamentului cu statine la doză maximă tolerată, se recomandă utilizarea ezetimibului și/sau a inhibitorilor PCSK9 (anticorpi monoclonali) ca opțiuni terapeutice non-statinice de primă linie.

Ca a doua linie de tratament, se poate lua în considerare *acidul bempedoic și/sau inclisiranul*.

Agenții care pot fi utilizați pentru tratarea *HF homozigote* (HoHF) sub supravegherea unui specialist în lipide sunt *evinacumab, lomitapidă sau LDL afereză*.

Trebuie menționat și subliniat faptul că pe lângă magnitudinea nivelurilor de LDLc, este foarte importantă și *durata expunerii la niveluri crescute ale LDLc*. Durata și magnitudinea creșterii LDLc determină riscul de apariție a BCVA. Povara totală a plăcii aterosclerotice este proporțională cu expunerea cumulată la LDLc și alte LP care conțin Apo B, pe durata vieții unui individ.[54,55]

Expunerea la LDLc în raport cu timpul este ilustrată în Figura 39.2.2.

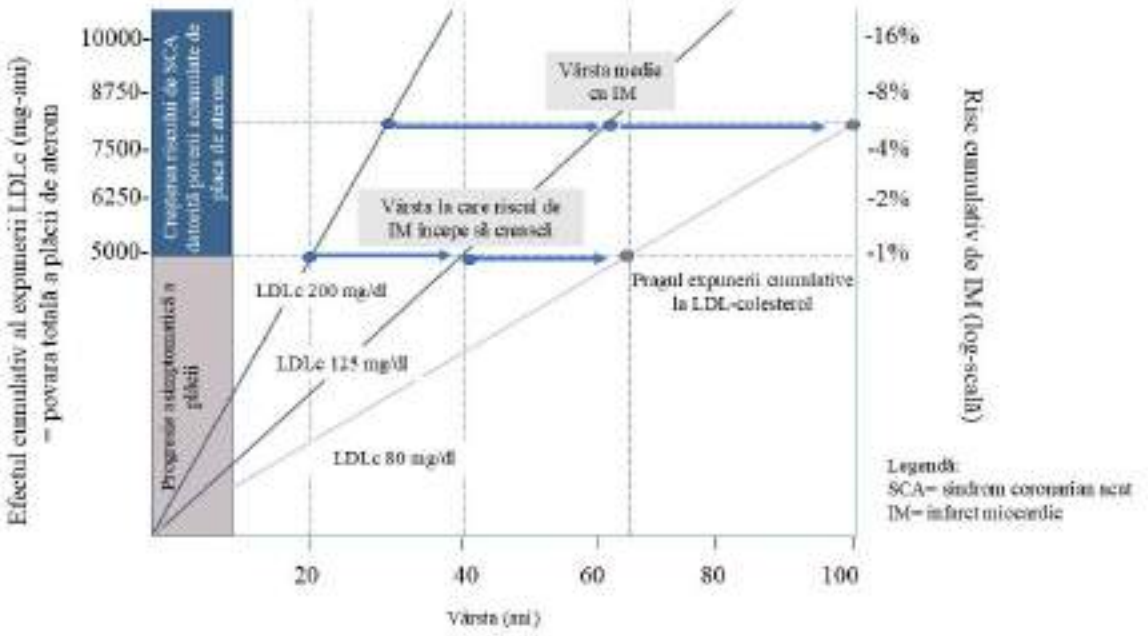
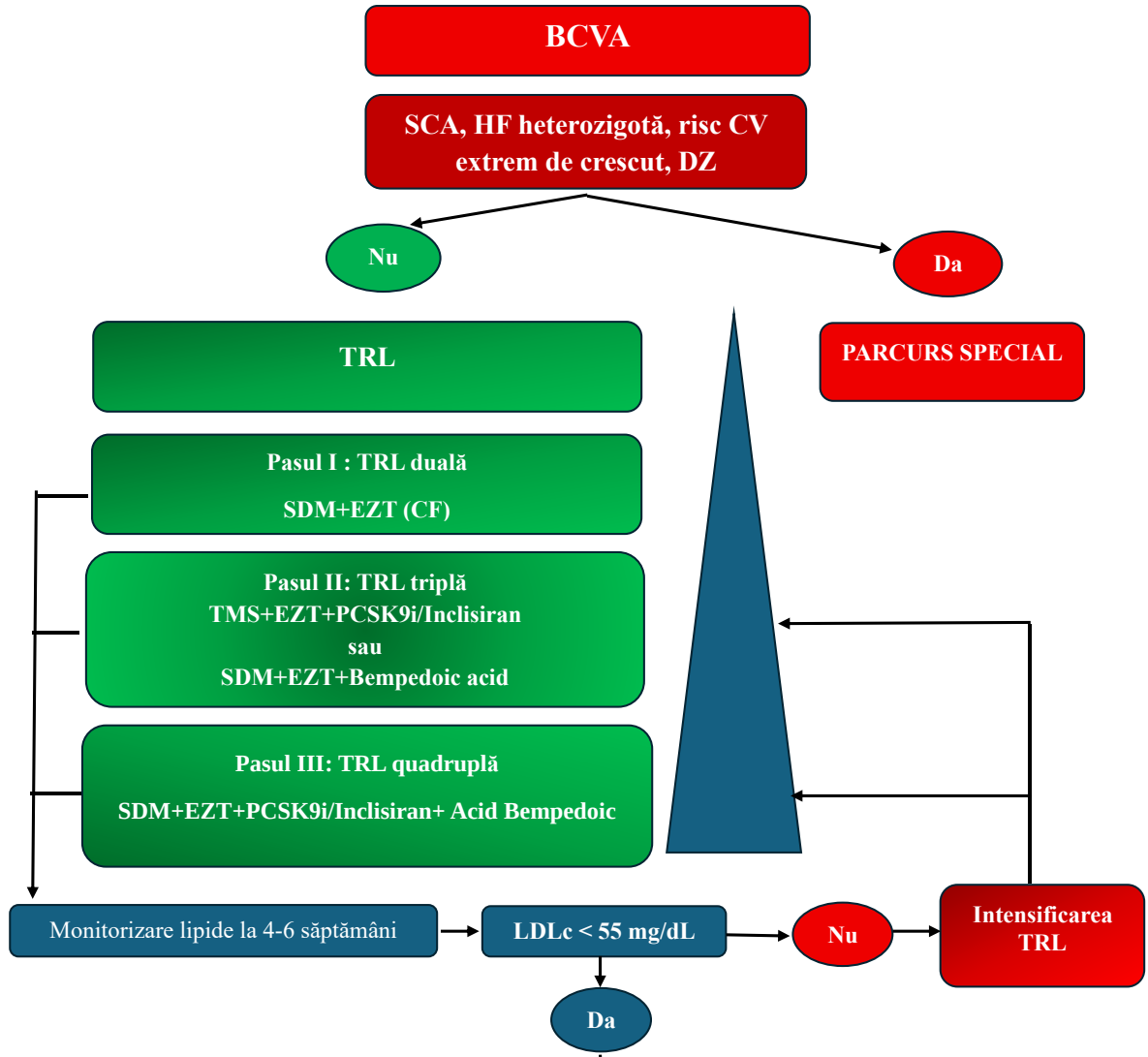


Figura 39.2.2. Expunerea la LDLc în funcție de timp

Ghidurile actuale se bazează pe ideea că „*un nivel mai scăzut al LDLc este mai benefic pe termen lung*”, iar datele recente au subliniat puternic necesitatea includerii principiului „*cu cât mai devreme, cu atât mai bine*”. În afară de statine, ezetimibul, acidul bempedoic (disponibil și în combinații cu doze fixe), precum și modulatorii inhibitori PCSK9 (anticorpi monoclonali și inclisiran), reprezintă abordări foarte eficiente pentru terapia de reducere a lipidelor (TRL), în special pentru persoanele cu risc CV foarte înalt și extrem de înalt.[56] Algoritmii de tratament pentru o TRL optimă la pacienții cu BCVA, inclusiv la persoanele cu risc foarte înalt/extrem de înalt, sunt prezentate mai jos, pentru anumite scenarii specifice de practică clinică (Figura 39.2.3., Figura 39.2.4.).

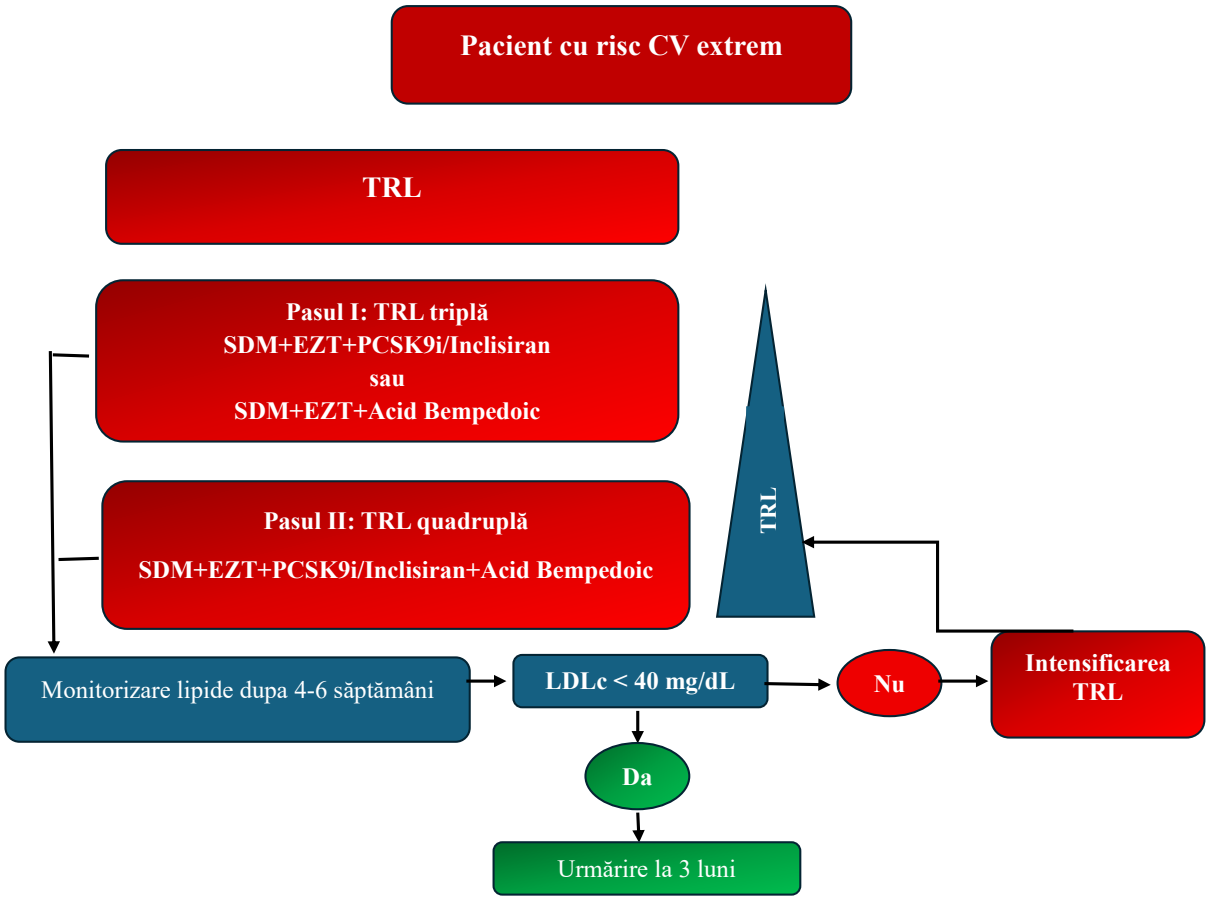
Algoritmi de tratament în HLP



HLP: hiperlipoproteinemii
BCVA: boală cardiovasculară aterosclerotică
TRL: terapie de reducere a lipidelor
SDM: statină doză maximă
CF: combinație fixă
EZT: ezetimibe
SCA: sindrom coronarian acut
HF: hipercolesterolemie familială

Figura 39.2.3. Algoritm de tratament în hiperlipoproteinemii la pacienții cu BCVA

Algoritmi de tratament în HLP



HLP: hiperlipoproteinemii
TRL: terapie de reducere a lipidelor
SDM: statină doză maximă
EZT: ezetimibe

Figura 39.2.4. Algoritm de tratament al hiperlipoproteinemiei la pacienți cu risc CV extrem de crescut.

Bibliografie:

1. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. Eur Heart J [Internet]. 2003 Jun [cited 2025 Jul 5];24(11):987–1003. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12788299/
2. SCORE2 risk prediction algorithms: New models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. Eur Heart J [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 Jul 5];42(25):2439–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34120177/
3. Pennells L, Kaptoge S, Østergaard HB, Read SH, Carinci F, Franch-Nadal J, et al. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. Eur Heart J [Internet]. 2023 Jul 21 [cited 2025 Jul 5];44(28):2544–56. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad260
4. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation [Internet]. 1998 May 12 [cited 2025 Jul 5];97(18):1837–47. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9603539/

5. Welsh P, Kimenai DM, Woodward M. Updating the Scottish national cardiovascular risk score: ASSIGN version 2.0. Heart [Internet]. 2025 Jun 1 [cited 2025 Jul 5];111(12):557–64. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39819614/
6. Boateng D, Agyemang C, Beune E, Meeks K, Smeeth L, Schulze MB, et al. Cardiovascular disease risk prediction in sub-Saharan African populations — Comparative analysis of risk algorithms in the RODAM study. Int J Cardiol [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2025 Jul 5];254:310–5. Available from: https://www.internationaljournalofcardiology.com/action/showFullText?pii=S0167527317358576
7. Tunstall-Pedoe H. Cardiovascular risk and risk scores: ASSIGN, Framingham, QRISK and others: How to choose. Heart [Internet]. 2011 Mar [cited 2025 Jul 5];97(6):442–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21339319/
8. Cullen P, Schulte H, Assmann G. The Munster Heart Study (PROCAM): Total mortality in middle-aged men is increased at low total and LDL cholesterol concentrations in smokers but not in nonsmokers. Circulation [Internet]. 1997 Oct 7 [cited 2025 Jul 5];96(7):2128–36. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.96.7.2128
9. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: The Reynolds Risk Score. JAMA. 2007 Feb 14;297(6):611–9.
10. Giampaoli S, Palmieri L, Donfrancesco C, Panico S, Vanuzzo D, Pilotto L, et al. Cardiovascular risk assessment in Italy: the CUORE Project risk score and risk chart. Italian Journal of Public Health [Internet]. 2007 Apr 1 [cited 2025 Jul 5];4(2). Available from: https://riviste.unimi.it/index.php/ijphjournal/article/view/23215
11. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PWF, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. Circulation [Internet]. 2006 Feb [cited 2025 Jul 5];113(6):791–8. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548206
12. Cleeman JI. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). J Am Med Assoc [Internet]. 2001 May 16 [cited 2025 Jul 5];285(19):2486–97. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11368702/
13. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. Circulation [Internet]. 2014 Jun 24 [cited 2025 Jul 5];129(25 SUPPL. 1):49–73. Available from: /doi/pdf/10.1161/01.cir.0000437741.48606.98
14. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation [Internet]. 2019 Sep 10 [cited 2025 Jul 5];140(11):e596–646. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIR.0000000000000678
15. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, Woodward M, Ahmadvand A, Aguilar-Salinas CA, et al. Globorisk - A novel risk score for predicting cardiovascular disease risk in national populations: a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]. 2015 May 1 [cited 2025 Jul 5];3(5):339. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7615120/
16. Østergaard HB, Hageman SHJ, Read SH, Taylor O, Pennells L, Kaptoge S, et al. Estimating individual lifetime risk of incident cardiovascular events in adults with Type 2 diabetes: an update and geographical calibration of the DIAbetes Lifetime perspective model (DIAL2). Eur J Prev Cardiol

[Internet]. 2023 Jan 11 [cited 2025 Jul 5];30(1):61–9. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwac232
17. Hageman SHJ, Kaptoge S, De Vries TI, Lu W, Kist JM, Van Os HJA, et al. Prediction of individual lifetime cardiovascular risk and potential treatment benefit: development and recalibration of the LIFE-CVD2 model to four European risk regions. Eur J Prev Cardiol [Internet]. 2024 Oct 10 [cited 2025 Jul 5];31(14):1690–9. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwae174
18. Hageman SHJ, McKay AJ, Ueda P, Gunn LH, Jernberg T, Hagström E, et al. Estimation of recurrent atherosclerotic cardiovascular event risk in patients with established cardiovascular disease: the updated SMART2 algorithm. Eur Heart J [Internet]. 2022 May 7 [cited 2025 Jul 5];43(18):1715–27. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac056
19. Kaasenbrood L, Bhatt DL, Dorresteijn JAN, Wilson PWF, D'Agostino RB, Massaro JM, et al. Estimated life expectancy without recurrent cardiovascular events in patients with vascular disease: The SMART-REACH model. J Am Heart Assoc [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2025 Jul 5];7(16). Available from: /doi/pdf/10.1161/JAHA.118.009217
20. Sofogianni A, Stalikas N, Antza C, Tziomalos K. Cardiovascular Risk Prediction Models and Scores in the Era of Personalized Medicine. J Pers Med [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 Jul 5];12(7). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35887677/
21. U-Prevent [Internet]. [cited 2025 Jul 5]. Available from: https://u-prevent.com/
22. Schwartz Gg S, Pg SM, Dl B, Va B, Diaz R, Jm E, et al. Corrigendum to: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J [Internet]. 2020 Nov 21 [cited 2025 Jul 5];41(44):4255–4255. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz826
23. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Jul 5];41(1):111–88. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455
24. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J [Internet]. 2023 Oct 14 [cited 2025 Jul 5];44(39):4043–140. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37622663/
25. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J [Internet]. 2016 Jul 14 [cited 2025 Jul 5];37(27):2129–200. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128
26. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2025 Jul 5];37(29):2315–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27222591/
27. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Jul 5];41(1):111–88. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455

28. Visseren F, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J [Internet]. 2021 Sep 7 [cited 2025 Jul 5];42(34):3227–337. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34458905/
29. SCORE2 risk prediction algorithms: New models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. Eur Heart J [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 Jul 5];42(25):2439–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34120177/
30. Kannel WB. Coronary heart disease risk factors in the elderly. American Journal of Geriatric Cardiology [Internet]. 2002 [cited 2025 Jul 5];11(2):101–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11872968/
31. SCORE2-OP risk prediction algorithms: Estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. Eur Heart J [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 Jul 5];42(25):2455–67. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34120185/
32. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: A European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J [Internet]. 2022 Oct 14 [cited 2025 Jul 5];43(39):3925–46. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36036785/
33. Pirillo A, Casula M, Catapano AL. European guidelines for the treatment of dyslipidaemias: New concepts and future challenges. Pharmacol Res [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 Jul 5];196. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37739143/
34. Marston NA, Giugliano RP, Melloni GEM, Park JG, Morrill V, Blazing MA, et al. Association of Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins and Risk of Myocardial Infarction in Individuals with and Without Atherosclerosis: Distinguishing between Particle Concentration, Type, and Content. JAMA Cardiol [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2025 Jul 6];7(3):250–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34773460/
35. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The Levels of Evidence and their role in Evidence-Based Medicine. Plast Reconstr Surg [Internet]. 2011 [cited 2025 Jul 5];128(1):305. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3124652/
36. Halperin JL, Levine GN, Al-Khatib SM, Birtcher KK, Bozkurt B, Brindis RG, et al. Further evolution of the ACC/AHA clinical practice guideline recommendation classification system: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation [Internet]. 2016 Apr 5 [cited 2025 Jul 5];133(14):1426–8. Available from: /doi/pdf/10.1161/CIR.0000000000000312
37. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Jul 6];41(1):111–88. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455
38. Holmes M V., Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP, et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. Eur Heart J [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2025 Jul 5];36(9):539–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24474739/
39. Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Stene MCA, Sethi AA, Remaley AT, Schnohr P, et al. Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease. JAMA [Internet]. 2008 Jun 4 [cited 2025 Jul 5];299(21):2524–32. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18523221/
40. Ahmed HM, Miller M, Nasir K, McEvoy JW, Herrington D, Blumenthal RS, et al. Primary low level of high-density lipoprotein cholesterol and risks of coronary heart disease, cardiovascular disease,

and death: Results from the multi-ethnic study of atherosclerosis. Am J Epidemiol [Internet]. 2016 May 15 [cited 2025 Jul 5];183(10):875–83. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27189327/
41. Kronenberg F. Lipoprotein(a) measurement issues: Are we making a mountain out of a molehill? Atherosclerosis [Internet]. 2022 May 1 [cited 2025 Jul 5];349:123–35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35606072/
42. Bruckert E, Caprio S, Wiegman A, Charng MJ, Zárate-Morales CA, Baccara-Dinet MT, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Phase 3, Multinational Open-Label Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Jul 5];42(12):1447–57. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36325897/
43. Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, Wiegman A, Mach F, Kurtz CE, et al. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. New England Journal of Medicine [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 Jul 5];383(14):1317–27. Available from: https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2019910
44. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. New England Journal of Medicine [Internet]. 2018 Nov 29 [cited 2025 Jul 5];379(22):2097–107. Available from: https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1801174
45. Aygun S, Tokgozoglu L. Comparison of Current International Guidelines for the Management of Dyslipidemia. J Clin Med [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Jul 6];11(23). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36498823/
46. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2019 Jun 25 [cited 2025 Jul 6];73(24):3168–209. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30423391/
47. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation [Internet]. 2019 Sep 10 [cited 2025 Jul 6];140(11):e596–646. Available from: /doi/pdf/10.1161/CIR.0000000000000678
48. Gupta K, Kakar TS, Jain V, Gupta M, Al Rifai M, Slipczuk L, et al. Comparing eligibility for statin therapy for primary prevention under 2022 USPSTF recommendations and the 2018 AHA/ACC/ multi-society guideline recommendations: From National Health and Nutrition Examination Survey. Prog Cardiovasc Dis [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 Jul 6];75:78–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36038004/
49. Virani SS, Morris PB, Agarwala A, Ballantyne CM, Birtcher KK, Kris-Etherton PM, et al. 2021 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of ASCVD Risk Reduction in Patients With Persistent Hypertriglyceridemia: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2021 Aug 31 [cited 2025 Jul 6];78(9):960–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34332805/
50. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol

[Internet]. 2019 Jun 25 [cited 2025 Jul 6];73(24):3168–209. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30423391/
51. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2019 Jun 25 [cited 2025 Jul 6];73(24):e285–350. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30586774/
52. Jialal I, Devaraj S. AHA/ACC/Multisociety Cholesterol Guidelines: highlights. Ther Adv Cardiovasc Dis [Internet]. 2019 [cited 2025 Jul 6];13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31590600/
53. Stone NJ, Grundy SM. The 2018 AHA/ACC/Multi-Society Cholesterol guidelines: Looking at past, present and future. Prog Cardiovasc Dis [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2025 Jul 6];62(5):375–83. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31733217/
54. Underberg J, Toth PP, Rodriguez F. LDL-C target attainment in secondary prevention of ASCVD in the United States: barriers, consequences of nonachievement, and strategies to reach goals. Postgrad Med [Internet]. 2022 Nov 17 [cited 2025 Jul 6];134(8):752–62. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/00325481.2022.2117498
55. Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, Catapano AL. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2018 Sep 4 [cited 2025 Jul 6];72(10):1141–56. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165986/
56. Banach M, Reiner Ž, Surma S, Bajraktari G, Bielecka-Dabrowa A, Bunc M, et al. 2024 Recommendations on the Optimal Use of Lipid-Lowering Therapy in Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Following Acute Coronary Syndromes: A Position Paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). Drugs [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Jul 9];84(12):1541. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11652584/

Capitolul 39.3. Particularități ale țintelor și strategiilor terapeutice la persoanele cu diabet zaharat

Adina Braha, Romulus Timar

Persoanele cu diabet zaharat (DZ) prezintă frecvent perturbări ale metabolismului lipidic, precum și modificări cantitative și calitative ale lipoproteinelor (LP). Cele mai frecvente modificări sunt reprezentate de creșterea, în grade variate, a TG, creșterea LP bogate în TG, valori normale sau ușor crescute ale LDLc și valori scăzute ale HDLc. Pot fi prezente și modificări calitative, cum ar fi creșterea particulelor mici și dense de LDL (sdLDL) și a particulelor mici de HDL.

Modificări asemănătoare ale metabolismului lipidic se pot întâlni și la persoanele cu DZ tip 1 care au un control glicemic nesatisfăcător și o durată lungă de evoluție a bolii. Tot la acestea pot fi găsite valori crescute ale LDLc și ale HDLc, un HDL disfuncțional care are, paradoxal, acțiune proinflamatorie și proaterogenă. În condițiile ameliorării controlului glicemic, particulele HDL devin funcționale, valorile HDLc normalizându-se.[1–3]

39.3.1. Stabilirea riscului cardiovascular la persoanele cu DZ

Persoanele cu DZ au un risc de 2-3 ori mai mare de BCVA (boală coronariană, boli vasculare cerebrale, boală arterială periferică, alte boli ale aortei și ramurilor sale) față de persoanele fără DZ,[4] un risc mai mare de insuficiență cardiacă (IC), fibrilație atrială (FiA), toate din cauza prezenței unei multitudini de factori de risc CV și boli asociate, cum sunt: dislipidemiile, HTA, obezitatea abdominală, boala cronică de rinichi (BCR), statusul proinflamator, majoritatea persoanelor cu DZ fiind încadrate într-o clasă de risc cardiovascular *foarte înalt* sau *înalt*.[5]

Se recomandă screening-ul pacienților cu DZ pentru prezența afectării severe a organelor țintă, precum și evaluarea istoricului medical și a prezenței simptomelor sugestive pentru BCVA.[9] Principalele categorii de risc cardiovascular la persoanele cu DZ sunt redate în Tabelul 39.3.1.

Tabelul 39.3.1. Categorii de risc CV la persoanele cu DZ (ESC)

Categorie de risc CV	**Caracteristici**
Foarte înalt	Persoane cu DZ tip 2 cu: • BCVA clinică stabilită *sau* • Afectare severă de organe țintă* *sau* • Risc de BCVA la 10 ani ≥20%, folosind SCORE2-Diabetes
Înalt	Persoane cu DZ tip 2 care nu îndeplinesc criteriile de risc foarte înalt, dar au risc de BCVA pe 10 ani între 10 și <20%, utilizând scorul SCORE2-Diabetes
Mediu	Persoane cu DZ tip 2 care nu îndeplinesc criteriile de risc foarte înalt, dar au risc de BCVA pe 10 ani între 5 și <10%, utilizând scorul SCORE2-Diabetes
Scăzut	Persoane cu DZ tip 2 care nu îndeplinesc criteriile de risc foarte înalt, dar au risc de BCVA pe 10 ani <5%, utilizând scorul SCORE2-Diabetes

*Atingerea severă de organe țintă este definită ca: rată estimată de filtrare glomerulară estimată (RFGe) <45 mL/min/1,73m^2, indiferent de albuminurie, *sau* RFGe=45–59 mL/min/1,73m^2 și microalbuminurie: raportul albumină urinară/creatinină urinară (RACu)=30–300 mg/g (stadiul A2), *sau* albuminurie cu RAC >300 mg/g (stadiul A3), *sau* prezența bolii microvasculare în cel puțin trei localizări diferite (de exemplu, microalbuminurie (stadiul A2) plus retinopatie plus neuropatie).[6–8]

Majoritatea persoanelor cu DZ se încadrează într-o categorie de risc CV foarte înalt sau înalt. Foarte rare sunt cazurile de risc CV redus.[9,10] Pentru persoanele cu DZ tip 2, cu vârsta ≥40 de ani, fără BCVA și fără atingere severă de organe țintă, se recomandă estimarea riscului de evenimente CV fatale și non-fatale (SCA, AVC) pe 10 ani, utilizând algoritmul SCORE2-Diabetes.[11] SCORE2-Diabetes

integrează informații despre factorii de risc convenționali (vârsta, fumatul, tensiunea arterială sistolică, CT și HDLc) cu informații specifice DZ (vârsta la momentul diagnosticării DZ, HbA1c și RFGe). Acest model este calibrat pentru patru grupuri de țări (risc cardiovascular scăzut, moderat, ridicat și foarte ridicat), utilizând metodologia similară modelului SCORE2 sau SCORE2-OP.[12,13] România se situează într-o zonă de risc foarte înalt.

În Figura 39.3.1. sunt prezentate categoriile de risc CV la persoanele cu DZ tip 2, în funcție de SCORE2-Diabetes.[3]

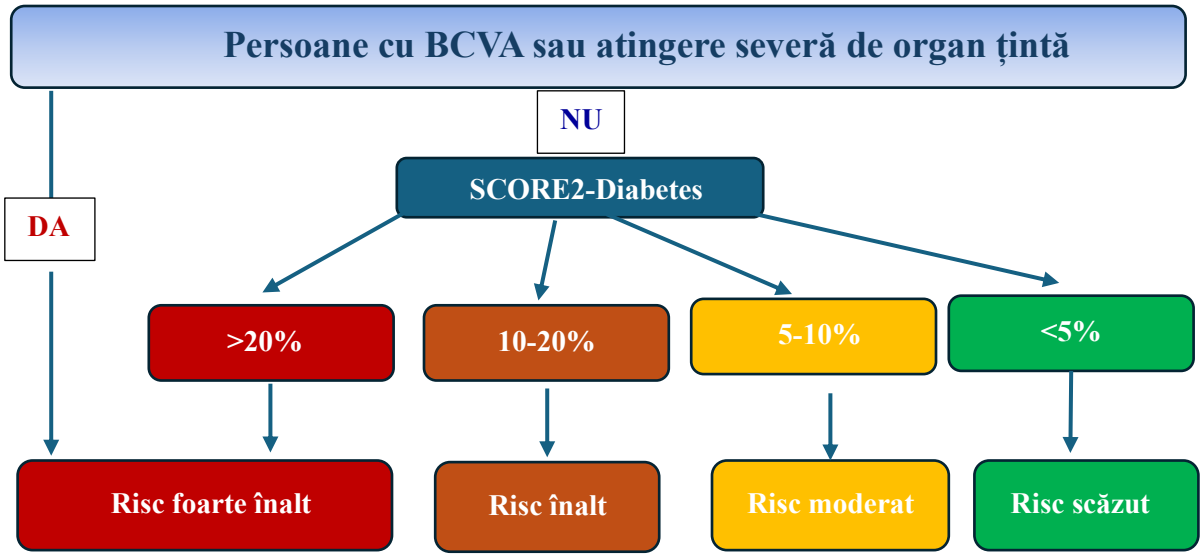


Figura 39.3.1. Categorii de risc CV la persoanele cu DZ tip 2 (ESC)

39.3.2. Obiective și strategii terapeutice la persoanele cu DZ

Studiile epidemiologice efectuate la persoane cu DZ au arătat că valorile crescute ale LDLc și non-HDLc, precum și valorile scăzute ale HDLc sunt asociate cu un risc crescut de morbiditate și mortalitate CV. Trialurile clinice randomizate (RCT) cu agenți hipolipemianți la pacienții cu risc de evenimente CV (inclusiv cei cu DZ tip 2) au demonstrat o reducere a incidenței acestora, proporțională cu scăderea LDLc.[14]

LDLc este ținta principală a terapiei, în timp ce un obiectiv secundar (considerăm ca obiectiv co-primar) ar fi *non-HDLc*, mai ales la persoanele cu DZ tip 2 care prezintă dislipidemii combinate (mixte).

Țintele terapeutice diferă în funcție de riscul CV.

Pentru persoanele cu *DZ tip 2* și *risc CV scăzut*, care sunt foarte rare, nu există recomandări clare.[15]

Țintele pentru valorile LDLc la persoanele cu DZ tip 2, în funcție de riscul CV, sunt ilustrate în Figura 39.3.2.[9]

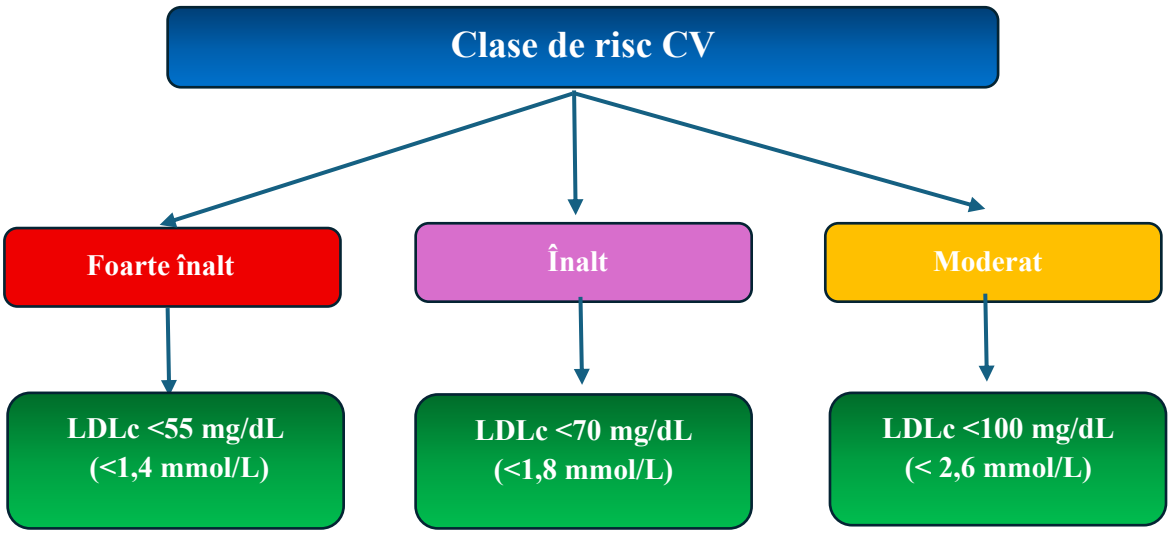


Figura 39.3.2. Ținte ale LDLc la persoanele cu DZ tip 2, în funcție de riscul CV (ESC)

În Tabelul 39.3.2. sunt redate țintele terapeutice ale parametrilor lipidici la persoanele cu DZ tip 2, recomandate de Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) în ghidul de management al bolilor cardiovasculare la pacienții cu DZ, din 2023.[9]

Tabelul 39.3.2. Ținte terapeutice ale parametrilor lipidici la persoanele cu DZ tip 2 (ESC)[9]

Categorie de risc	**Ținta terapeutică**	**Clasa**	**Nivel**
Persoane cu DZ tip 2 la risc CV moderat	LDLc <100 mg/dL (<2,6 mmol/L)	I	A
Persoane cu DZ tip 2 la risc CV înalt	LDLc <70 mg/dL (<1,8 mmol/L) și reducere >50% din valoarea inițială	I	A
Persoanele cu DZ tip 2 la risc CV foarte înalt	LDLc <55 mg/dL (<1,4 mmol/L) și reducere >50% din valoarea inițială	I	B
Persoanele cu DZ tip 2 la risc CV înalt	Non-HDLc <100 mg/dL (<2,6 mmol/L) țintă secundară	I	B
Persoanele cu DZ tip 2 la risc CV foarte înalt	Non-HDLc <85 mg/dL (<2,2 mmol/L) țintă secundară	I	B

DZ=diabet zaharat; LDLc= colesterol din lipoproteinele cu densitate mică; non-HDLc= colesterol excluzând lipoproteinele cu densitate mare.

Deși nu sunt ținte, se urmăresc și obținerea de valori ale **TG <150 mg/dL, HDLc >50 mg/dL la femei și >40 mg/dL la bărbați, precum și LP(a) <30 mg/dL sau <75 nmol/L.**[16–18]

Modul de abordare a hipertrigliceridemiilor este la fel ca și la persoanele fără DZ (vezi capitolul 39.2.).

Strategiile terapeutice pentru controlul dislipidemiei, la persoanele cu DZ, conform recomandărilor ESC, sunt redate în Tabelul 39.3.3.[9]

Tabelul 39.3.3. Recomandări terapeutice în dislipidemii la persoanele cu DZ [9,17,19–23]

Recomandări terapeutice	**Clasa**	**Nivel**
Statinele sunt recomandate ca primă linie de tratament pentru reducere LDLc la persoanele cu DZ care au valorile LDLc peste țintă	I	A

Un inhibitor PCSK9 este recomandat la persoanele la un risc CV foarte înalt, la care ținta LDLc nu este atinsă cu combinația statină plus ezetimib sau la cele cu intoleranță la statine	I	A
Dacă ținta LDLc nu este atinsă cu statină, se recomandă asocierea de ezetimib	I	B
Dacă terapia cu statine nu este tolerată în nicio doză, un inhibitor PCSK9, asociat la ezetimib, poate fi luat în considerare	IIa	B
Dacă terapia cu statine nu este tolerată în nicio doză, tratamentul cu ezetimib poate fi luat în considerare	IIa	C
Doze mari de acid eicosapentaenoic (2x2 g/zi) pot fi luate în considerare, în combinație cu statină, la persoanele cu hipertrigliceridemie	IIb	B

DZ=diabet zaharat; LDLc= colesterolul din lipoproteinele cu densitate mică; PCSK9= proprotein convertaza subtilizin/kexină tip 9.

39.3.3. Comparație cu Ghidul ADA

Modul de abordare al dislipidemiilor la persoanele cu DZ este oarecum diferit în ghidul **Asociației Americane de Diabet (ADA)**.[24] Sistemul ADA de clasificare a dovezilor este prezentat în Tabelul 39.3.4.

Tabelul 39.3.4. Sistemul ADA de clasificare a dovezilor [24]

Nivel evidență	**Descriere**
A	Dovezi clare din studii clinice randomizate controlate, generalizabile și bine conduse, care au putere statistică: • Dovezi dintr-un studiu multicentric bine condus • Dovezi dintr-o meta-analiză care a încorporat evaluări ale calității în analiză
	Dovezi suplimentare din studii clinice randomizate controlate, bine conduse, care au o putere statistică adecvată, inclusiv: • Dovezi dintr-un studiu clinic bine condus la una sau mai multe instituții • Dovezi dintr-o meta-analiză care a inclus evaluări ale calității în analiză
B	Dovezi suplimentare din studii de cohortă bine conduse, inclusiv: • Dovezi dintr-un studiu de cohortă prospectiv sau registru bine condus • Dovezi dintr-o meta-analiză bine condusă a studiilor de cohortă
	Dovezi suplimentare dintr-un studiu caz-control bine condus
C	Dovezi suplimentare din studii slab controlate sau necontrolate, inclusiv: • Dovezi din studii clinice randomizate cu una sau mai multe deficiențe metodologice majore sau trei sau mai multe defecte metodologice minore care ar putea invalida rezultatele • Dovezi din studii observaționale cu potențial ridicat de bias (cum ar fi serii de cazuri cu comparație cu controale istorice) • Dovezi din serii de cazuri sau rapoarte de caz
	Dovezi contradictorii, dar cu greutatea mai mare a dovezilor care susțin recomandarea
E	Consensul experților sau experiența clinică

Vom trece în revistă principalele asemănări și deosebiri între ghidurile ESC, de tratament al dislipidemiei la persoanele cu DZ și ghidurile ADA. [9,10,25–27]

Ambele ghiduri, ale *ESC* și *ADA*, subliniază *importanța stilului de viață și a unei diete sănătoase,* ca prim pas în prevenție, la toate persoanele cu DZ. Ele subliniază importanța activității fizice, a interzicerii fumatului și a reducerii consumului de alcool. Persoanele cu DZ sunt încurajate să facă exerciții fizice la o intensitate moderată spre intensă, de mai multe ori pe săptămână. Ghidurile ESC recomandă, de asemenea, efectuarea exercițiilor de rezistență, 2-3 zile pe săptămână, pentru a reduce mortalitatea de orice cauză.

În ambele ghiduri, ***ținta principală a terapiei este reprezentată de LDLc***, obiectivele LDLc fiind mai stricte în ghidurile ESC. În plus, măsurarea Lp(a) este recomandată o dată în viață pentru toate persoanele cu DZ.

Pentru ***prevenția primară CV*** la persoanele cu DZ considerate fără BCVA, ***ghidurile ESC*** personalizează terapia, în funcție de vârsta și riscul *SCORE2- Diabetes*. Ghidurile ESC recomandă vizarea obiectivelor finale de reducere a LDL-C ≥50% față de valoarea inițială și un obiectiv LDLc de <55 mg/dL (<1,4 mmol/L) în grupurile cu risc foarte crescut, <70 mg/dL (<1,8 mmol/L) în grupurile cu risc crescut, o țintă de <100 mg/dL (<2,6 mmol/L) în grupurile cu risc moderat și <116 mg/dL (<3,0 mmol/L) în grupurile cu risc scăzut.[9]

Ghidul ADA pentru prevenția primară ține cont de *vârsta* persoanelor cu DZ și de prezența sau absența factorilor de risc CV.

La cei cu *vârsta 20-39* ani, terapia cu statine se recomandă doar dacă există factori de risc CV (inclusiv valori crescute ale LDLc, HF).

La *grupa de vârsta 40-75 ani* se recomandă terapie *moderată cu statine* (care realizează o reducere de 30-40% a LDLc din valoarea inițială), dacă nu există factori de risc CV și terapie de *intensitate maximă cu statine* dacă *au factori de risc CV*, asociată cu un obiectiv al *LDLc <70 mg/dL*.

La *persoanele vârstnice (>75 ani*), dacă au tratament cu statine, acesta se continuă, iar dacă nu au statine în terapie, acestea se pot introduce după analizarea raportului beneficiu/risc.[24]

Abordările terapeutice privind controlul lipidic, recomandate de ADA, în ″Standards of Care in Diabetes″ din 2025, pentru prevenția primară a BCVA la persoanele cu DZ, sunt redate în Tabelul 39.3.5. și în Figura 39.3.3.[24]

Tabelul 39.3.5. Prevenția primară la persoanele cu DZ (ADA)[24]

Categorie de risc	**Abordare terapeutică**	**Nivel evidență**
Persoane cu DZ cu vârsta 40-75 ani, fără BCVA	Terapie cu statine de intensitate moderată, în asociere cu OSV	A
Persoane cu DZ cu vârsta 20-39 ani, cu factori de risc CV	Inițiere terapie cu statine, în asociere cu OSV	C
Persoane cu DZ cu vârsta 40-75 ani, cu risc CV crescut, incluzând pe cele cu unul sau mai mulți factori de risc	Terapie cu statine de intensitate crescută pentru a obține o reducere ≥50% a LDLc și o țintă <70 mg/dL (1,8 mmol/L)	A
Persoane cu DZ cu vârsta 40-75 ani, cu risc CV crescut, mai ales cele cu multipli factori de risc și cu LDLc >70 mg/dL (1,8 mmol/L)	Este rezonabil ca la doza maximă tolerată de statină să se asocieze ezetimib sau inhibitor PCSK9	B
Persoane cu DZ cu vârsta >75 ani, aflate în tratament cu statine	Este rezonabil să se continue tratamentul cu statine	B
Persoane cu DZ cu vârsta >75 ani	Este rezonabil să se inițieze terapie cu statine de intensitate moderată, ținând cont de potențialele beneficii și riscuri	C
Persoane cu DZ cu intoleranță la statine	Trebuie luat în considerare tratamentul cu acid bempedoic, pentru reducerea ratei de evenimente CV	A
În majoritatea cazurilor, terapia hipolipemiantă trebuie oprită înainte de concepție și evitată la persoanele active sexual, aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează metode contraceptive fiabile		E

DZ= diabet zaharat; OSV=optimizarea stilului de viață; LDLc= colesterol din lipoproteinele cu densitate mică; PCSK9= proprotein convertaza subtilizin/kexină tip 9.

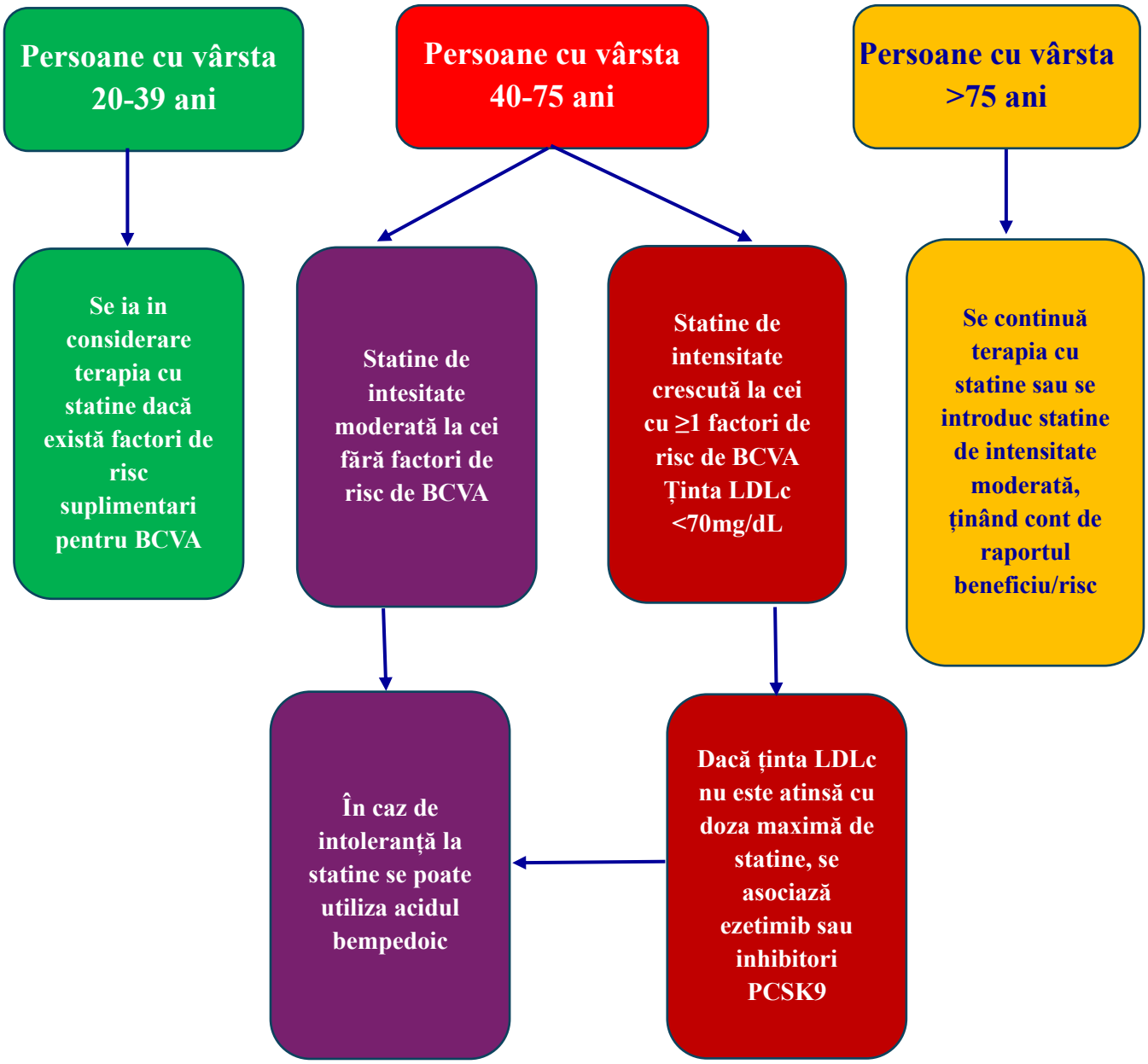


Figura 39.3.3. Managementul dislipidemiilor în prevenția primară a BCVA la persoanele cu DZ (ADA) [24,32,38]

Pentru ***prevenția secundară*** la persoanele cu DZ, ambele ghiduri recomandă statine potente în doza maximă tolerată, urmărindu-se ținta **LDLc <55 mg/dL și reducerea LDLc ≥50%** din valoarea inițială, luându-se în considerare valoarea cea mai mică dintre ele.[9,24]

Ambele ghiduri recomandă o *abordare în trepte,* bazată pe riscul CV, beneficiul tratamentului, comorbiditățile și preferințele pacientului.

Tratamentul de primă linie trebuie să fie o *statină de intensitate mare* (rosuvastatină, atorvastatină) prescrisă până la cea mai mare doză aprobată și tolerată, pentru a atinge obiectivele LDLc stabilite. Dacă obiectivele nu sunt atinse, în condițiile dozei maxime de statină, se recomandă o

combinație cu *ezetimib* (se preferă combinațiile fixe, dacă există). Pentru persoanele cu risc foarte ridicat, dacă obiectivele privind LDLc nu sunt atinse în cadrul tratamentului cu statine și ezetimib, se recomandă *inhibitori PCSK9* (anticorpi monoclonali sau siRNA).[9,24]

Recomandările ADA de management al dislipidemiilor în prevenția secundară a BCVA, la pacienții cu DZ, sunt prezentate în Tabelul 39.3.6. și în Figura 39.3.4. [24,32–36]

Tabelul 39.3.6. Prevenția secundară a BCVA la persoanele cu DZ (ADA) [24,32–36]

Categorie de risc	**Abordare terapeutică**	**Nivel evidență**
Persoane cu DZ și BCVA, de toate vârstele	Terapia cu statine de intensitate mare ar trebui adăugată la OSV	A
Persoane cu DZ și BCVA, de toate vârstele	Terapia cu statine de intensitate mare este recomandată pentru a obține o reducere a LDLc ≥50% față de valoarea inițială și o țintă a LDLc <55 mg/dL (<1,4 mmol/L)	B
Persoane cu DZ și BCVA, de toate vârstele, care nu obțin ținta LDLc <55 mg/dL	Terapie cu statine de intensitate mare în asociere cu ezetimib sau inhibitor PCSK9	B
Persoane cu DZ care nu tolerează intensitatea dorită a statinelor	Trebuie folosită doza maximă tolerată	E
Persoane cu DZ și BCVA, cu intoleranță la terapia cu statine	Terapie cu inhibitori PCSK9	A
	Acid bempedoic	A
	siRNA (inclisiran)	E

DZ=diabet zaharat; BCVA=boală cardiovasculară aterosclerotică; OSV=optimizarea stilului de viață; LDLc= colesterol din lipoproteinele cu densitate mică; PCSK9=proprotein convertaza subtilizin/kexină tip 9; siRNA (small interfering RNA)=ARN mic interferent;

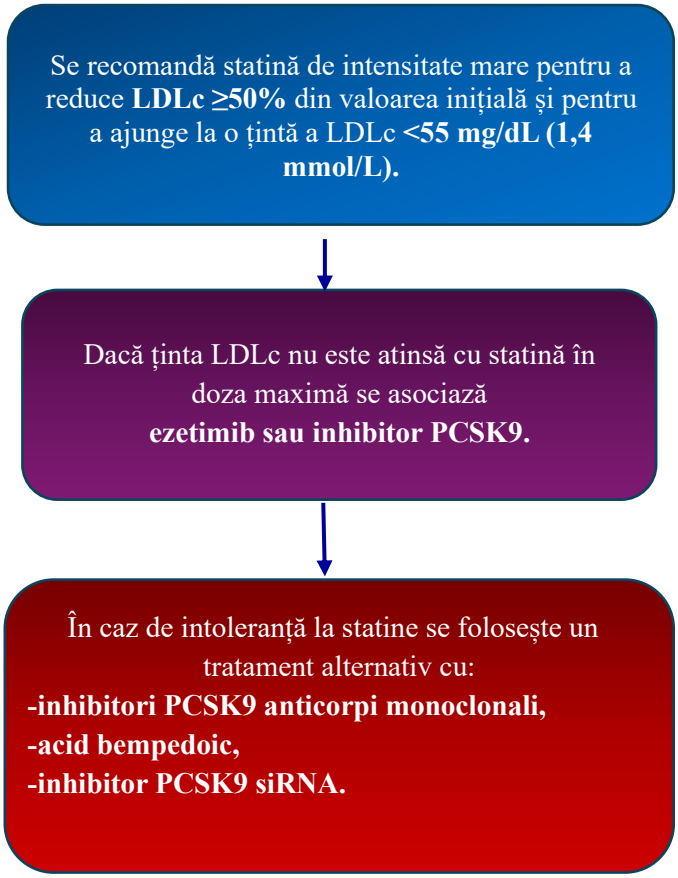


Figura 39.3.4. Managementul dislipidemiilor în prevenția secundară a BCVA la persoanele cu DZ (ADA) [24,37,38]

Obiectivele și abordarea terapeutică recomandate la persoanele cu DZ și ***hipertrigliceridemie*** sunt redate în Tabelul 39.3.7.

Tabelul 39.3.7. Tratamentul altor fracții lipidice și obiectivele terapeutice (ADA)[24,39–42]

Categorie	**Atitudine terapeutică**	**Nivel evidență**
Persoane cu TG à jeun >500 mg/dl (5,7 mmol/l)	Se evaluează cauzele secundare Se ia în considerare terapia medicamentoasă pentru a reduce riscul de pancreatită	C
Persoane cu TG à jeun >150 mg/dL (>1,7 mmol/L) sau TG postprandiale >175 mg/dL (>2,0 mmol/L)	Se acordă atenție modificării stilului de viață (interzicerea consumului de alcool, sistarea fumatului, evitarea sedentarismului, scăderea ponderală) și controlului cauzelor secundare (DZ, boli hepatice cronice, BCR, sindrom nefrotic, hipotiroidism, medicație ce crește nivelul TG)	C
Persoane cu BCVA sau alți factori de risc CV tratați cu statină și cu LDLc controlat dar TG crescute (150–499 mg/dL sau 1,7–5,6 mmol/L)	Adăugarea acidului eicosapentaenoic poate fi luată în considerare pentru reducerea riscului CV	B

DZ=diabet zaharat; TG=trigliceride; BCVA=boală cardiovasculară aterosclerotică; LDLc= colesterol din lipoproteinele cu densitate mică; CV=cardiovascular; BCR=boală cronică de rinichi

Bibliografie:

1. Chiesa ST, Charakida M, McLoughlin E, Nguyen HC, Georgiopoulos G, Motran L, et al. Elevated high-density lipoprotein in adolescents with Type 1 diabetes is associated with endothelial dysfunction in the presence of systemic inflammation. Eur Heart J [Internet]. 2019 Nov 14 [cited 2025 Jul 6];40(43):3559–66. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30863865/

2. Chait A, Goldberg I. Treatment of Dyslipidemia in Diabetes: Recent Advances and Remaining Questions. Curr Diab Rep [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2025 Jul 6];17(11). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28956258/

3. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J [Internet]. 2023 Oct 14 [cited 2025 Jul 6];44(39):4043–140. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37622663/

4. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Cardiovascular Disease: The Framingham Study. JAMA [Internet]. 1979 May 11 [cited 2025 Jul 6];241(19):2035–8. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/364764

5. Hudspeth B. The burden of cardiovascular disease in patients with diabetes. Am J Manag Care [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2025 Jul 6];24(13 Suppl):S268–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30160393/

6. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJG, Chalmers J, Lambers Heerspink HJ, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: A meta-analysis. The Lancet [Internet]. 2012 [cited 2025 Jul 6];380(9854):1662–73. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23013602/

7. Brownrigg JRW, Hughes CO, Burleigh D, Karthikesalingam A, Patterson BO, Holt PJ, et al. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: A population-level cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2025 Jul 6];4(7):588–97. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27216886/

8. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 Jul 6];102(5):S1–127. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36272764/

9. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023 Oct 14;44(39):4043–140.

10. Correction: 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC) (European Heart Journal (2023) DOI: 10.1093/eurheartj/ehad192). Eur Heart J [Internet]. 2023 Dec 21 [cited 2025 Jul 6];44(48):5060. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37989571/

11. Pennells L, Kaptoge S, Østergaard HB, Read SH, Carinci F, Franch-Nadal J, et al. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. Eur Heart J [Internet]. 2023 Jul 21 [cited 2025 Jul 5];44(28):2544–56. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad260

12. SCORE2-OP risk prediction algorithms: Estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. Eur Heart J [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 Jul 5];42(25):2455–67. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34120185/

13. SCORE2 risk prediction algorithms: New models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. Eur Heart J [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 Jul 5];42(25):2439–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34120177/

14. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. The Lancet [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2025 Jul 6];380(9841):581–90. Available from: https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673612603675
15. Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, De Boer IH, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: A scientific statement from the American Heart Association and the American diabetes association. Diabetes Care [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2025 Jul 6];38(9):1777–803. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26246459/
16. Downs JR, Gotto A, Clearfield M, Holdaas H, Gordon D, Davis B, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. The Lancet [Internet]. 2008 Jan 12 [cited 2025 Jul 6];371(9607):117–25. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18191683/
17. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: Meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. The Lancet [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2025 Jul 6];385(9976):1397–405. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25579834/
18. Thanassoulis G, Williams K, Ye K, Brook R, Couture P, Lawler PR, et al. Relations of change in plasma levels of LDL-C, non-HDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. J Am Heart Assoc [Internet]. 2014 [cited 2025 Jul 6];3(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24732920/
19. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. The Lancet. 2012 Aug 1;380(9841):581–90.
20. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. New England Journal of Medicine [Internet]. 2019 Jan 3 [cited 2025 Jul 6];380(1):11–22. Available from: https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1812792
21. Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA, et al. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS). Clin Chem [Internet]. 2009 Mar 1 [cited 2025 Jul 6];55(3):473–80. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19147732/
22. Thanassoulis G, Williams K, Ye K, Brook R, Couture P, Lawler PR, et al. Relations of change in plasma levels of LDL-C, non-HDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. J Am Heart Assoc [Internet]. 2014 [cited 2025 Jul 6];3(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24732920/
23. Johannesen CDL, Mortensen MB, Langsted A, Nordestgaard BG. Apolipoprotein B and Non-HDL Cholesterol Better Reflect Residual Risk Than LDL Cholesterol in Statin-Treated Patients. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2021 Mar 23 [cited 2025 Jul 6];77(11):1439–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33736827/
24. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of care in diabetes—2025. Diabetes Care [Internet]. 2025 Jan 1 [cited 2025 Jul 6];48(1 Suppl 1):S207–38. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39651970/
25. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and

European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Jul 5];41(1):111–88. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455
26. Schwartz Gg S, Pg SM, Dl B, Va B, Diaz R, Jm E, et al. Corrigendum to: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J [Internet]. 2020 Nov 21 [cited 2025 Jul 5];41(44):4255–4255. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz826
27. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care. 2024 Jan 1;47:S179–218.
28. Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Cabana M, Chelmow D, Coker TR, et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA [Internet]. 2022 Aug 23 [cited 2025 Jul 6];328(8):746–53. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35997723/
29. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2019 Jun 25 [cited 2025 Jul 6];73(24):3168–209. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30423391/
30. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE. Endocr Pract [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2025 Jul 6];23(Suppl 2):1–87. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28437620/
31. Goldberg RB, Stone NJ, Grundy SM. The 2018 aha/acc/aacvpr/ aapa/abc/acpm/ada/ags/ apha/aspc/nla/pcna* guidelines on the management of blood cholesterol in diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2025 Jul 6];43(8):1673–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32669405/
32. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. New England Journal of Medicine. 2015 Jun 18;372(25):2387–97.
33. De Ferranti SD, De Boer IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH, Lavie CJ, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. Diabetes Care [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2025 Jul 6];37(10):2843–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25114297/
34. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. New England Journal of Medicine [Internet]. 2017 May 4 [cited 2025 Jul 6];376(18):1713–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28304224/
35. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Pinar J, et al. Beneft of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients with Versus Without Diabetes Mellitus Results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Effcacy International Trial). Circulation [Internet]. 2018 Apr 10 [cited 2025 Jul 6];137(15):1571–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29263150/
36. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. New England Journal of Medicine [Internet]. 2018 Nov 29 [cited 2025 Jul 6];379(22):2097–107. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30403574/

37. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. New England Journal of Medicine [Internet]. 2018 Nov 29 [cited 2025 Jul 6];379(22):2097–107. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30403574/
38. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2025 Jul 6];7(8):618–28. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31272931/
39. Virani SS, Morris PB, Agarwala A, Ballantyne CM, Birtcher KK, Kris-Etherton PM, et al. 2021 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of ASCVD Risk Reduction in Patients With Persistent Hypertriglyceridemia: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2021 Aug 31 [cited 2025 Jul 6];78(9):960–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34332805/
40. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. New England Journal of Medicine [Internet]. 2019 Jan 3 [cited 2025 Jul 6];380(1):11–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415628/
41. Nelson AJ, Navar AM, Mulder H, Wojdyla D, Philip S, Granowitz C, et al. Association Between Triglycerides and Residual Cardiovascular Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Cardiovascular Disease (From the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes [BARI 2D] Trial). American Journal of Cardiology [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 Jul 6];132:36–43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32773223/
42. Pedersen SB, Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis. JAMA Intern Med [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2025 Jul 6];176(12):1834–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27820614/

Capitolul 39.4. "Up to date" în tratamentul dislipidemiilor

Romulus Timar

Dorim să prezentăm ultimele recomandări apărute în managementul dislipidemiilor prezentate în "2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias Developed by the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)" publicat în Eur Heart J. 2025 Aug 29:ehaf190. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf190.

39.4.1. Categorii de risc cardiovascular

Risc foarte înlt	BCVA documentată, fie clinic, fie imagistic. BCVA documentată clinic include: SCA, SCC, revascularizare coronariană, AVC, AIT și BAP. BCVA documentată neechivocă prin imagistică include: modificări predictive pentru evenimente clinice: plăci de aterom semnificative la angiografia coronariană sau la angio-CT sau la ecografia carotidiană sau femurală sau scorul CAC semnificativ crescut (>300).
	DZ cu afectare a organelor țintă sau cel puțin trei factori de risc majori sau debut precoce al DZ tip 1 cu lungă durată (>20 de ani).
	BCR severă (eGFR <30 mL/min/1,73 m^2)
	SCORE2 sau SCORE2-OP calculat ≥20% pentru riscul de BCV fatală sau non-fatală pe 10 ani.
	HF cu BCVA sau cu un alt factor de risc major.
Risc înalt	Factori de risc singulari semnificativ crescuți, în special colesterol total >8 mmol/L (>310 mg/dL), LDLc >4,9 mmol/L (>190 mg/dL) sau TA ≥180/110 mmHg.
	Persoane cu HF fără alți factori de risc majori.
	DZ fără afectare a organelor țintă, cu durata DZ ≥10 ani sau un alt factor de risc suplimentar.
	BCR moderată (eGFR 30–59 mL/min/1,73 m^2)
	SCORE2 sau SCORE2-OP calculat ≥10% și <20% pentru riscul de BCV fatală sau non-fatală pe 10 ani.
Risc moderat	Pacienți tineri (DZ tip 1 <35 ani; DZ tip 2 <50 ani) cu durata DZ <10 ani, fără alți factori de risc.
	SCORE2 sau SCORE2-OP calculat ≥2% și <10% pentru riscul de BCV fatală sau non-fatală pe 10 ani.
Risc scăzut	SCORE2 sau SCORE2-OP calculat <2% pentru riscul de BCV fatală sau non-fatală pe 10 ani.

BCVA boală cardiovasculară aterosclerotică; BAP boală arterială periferică; SCA sindrom coronarian acut; SCC sindrom coronarian cronic; AVC accident vascular cerebral; AIT accident ischemic tranzitor; CAC calciul vascular coronarian; CT computer tomografie; DZ diabet zaharat; BCR boală cronică de rinichi; GFR rata filtrării glomerulare; TA tensiune arterială; HF hipercolesterolemie familială; SCORE2 Systematic Coronary Risk Evaluation 2; SCORE2-OP Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older Persons.

Mai poate fi luată în considerare o categorie de persoane cu **risc extrem**: persoane cu BCVA care prezintă evenimente vasculare recurente în timp ce utilizează terapie pe bază de statine cu doză maximă tolerată, precum și pacienți cu boală arterială polivasculară (de exemplu, coronariană și periferică).

39.4.2. Strategii de intervenție în funcție de riscul CV total și de nivelurile de LDLc la persoanele fără tratament anterior pentru dislipidemie

Risc CV	Nivel LDLc fără tratament anterior					
	<1.4 mmol/L (<55 mg/dL)	**1.4 la <1.8 mmol/L (55 la <70 mg/dL)**	**1.8 la <2.6 mmol/L (70 la <100 mg/dL)**	**2.6 la <3.0 mmol/L (100 la <116 mg/ dL)**	**3.0 la <4.9 mmol/L (116 la <190 mg/ dL)**	**≥4.9 mmol/L (≥190 mg/dL)**
Scăzut	MSV	MSV	MSV	MSV	MSV a se lua în considerare farmacoterapie	N/A
Moderat	MSV	MSV	MSV	MSV a se lua în considerare farmacoterapie	MSV a se lua în considerare farmacoterapie	N/A
Înalt	MSV	MSV	MSV a se lua în considerare farmacoterapie	MSV + farmacoterapie	MSV + farmacoterapie	MSV + farmacoterapie
Foarte înalt prevenție primară	MSV a se lua în considerare farmacoterapie	MSV a se lua în considerare farmacoterapie	MSV + farmacoterapie	MSV + farmacoterapie	MSV + farmacoterapie	MSV + farmacoterapie
Foarte înalt prevenție secundară	MSV + farmacoterapie	MSV + farmacoterapie	MSV + farmacoterapie	MSV + farmacoterapie	MSV + farmacoterapie	MSV + farmacoterapie

MSV modificarea stilului de viață; N/A nu se aplică

39.4.3. Ținte (obiective) ale LDLc în funcție de riscul cardiovascular

Risc CV	**LDLc**	**Clasă de recomandare**
Risc extrem	<1 mmol/L (<40 mg/dL)	IIb
Risc foarte înalt	<1,4 mmol/L (<55 mg/dL) și reducerea cu >50% din valoarea inițială (se alege valoarea cea mai mică)	I
Risc înalt	<1,8 mmol/L (<70 mg/dL) și reducerea cu >50% din valoarea inițială (se alege valoarea cea mai mică)	I
Risc moderat	<2,6 mmol/L (<100 mg/dL)	IIa
Risc scăzut	<3 mmol/L (<116 mg/dL)	IIb

39.4.4. Recomandări pentru scăderea farmacologică a LDLc

Recomandare	**Clasă**	**Nivel evidență**
Terapiile non-statinice cu beneficii CV dovedite, administrate singure sau în combinație, sunt recomandate pacienților care nu pot urma terapie cu statine pentru a reduce nivelurile de LDLc și a riscului de evenimente CV. Alegerea trebuie să se bazeze pe magnitudinea reducerii suplimentare a LDLc.	I	A
Acidul bempedoic este recomandat pacienților care nu pot urma terapie cu statine pentru a atinge obiectivul privind LDLc.	I	B
Adăugarea acidului bempedoic la doza maximă tolerată de statină, cu sau fără ezetimib, trebuie luată în considerare la pacienții cu risc crescut sau foarte ridicat, pentru a atinge obiectivul privind LDLc.	IIa	C
Evinacumabul trebuie luat în considerare la pacienții cu HF homozigotă cu vârsta ≥5 ani, care nu ating ținta de LDLc, în ciuda faptului că primesc doze maxime de terapie hipolipemiantă.	IIa	B

39.4.5. Recomadări ale terapiei dislipidemiei la persoanele cu SCA

Recomandare	Clasă	Nivel evidență
Intensificarea terapiei hipolipemiante în timpul spitalizării pentru SCA este recomandată pacienților care au urmat orice terapie hipolipemiantă înainte de internare, pentru a reduce și mai mult nivelurile de LDLc.	I	C
Inițierea terapiei combinate: statine de intensitate mare plus ezetimib în timpul spitalizării pentru SCA trebuie luată în considerare la pacienții care nu au primit tratament anterior și nu ne așteaptăm să atingă obiectivul LDLc doar cu terapia cu statine.	IIa	B

Un termen care apare nou introdus este „*spitalizare index”* pentru SCA, care se referă la internarea inițială în spital, în timpul căreia un pacient este diagnosticat și tratat pentru SCA. Acest termen este utilizat în studiile clinice pentru a descrie starea inițială sau primul eveniment al unui pacient, permițând cercetătorilor și clinicienilor să analizeze caracteristicile, intervențiile și rezultatele asociate cu acea internare specifică și evenimentele ulterioare de sănătate.

„Spitalizarea index” servește ca un moment în timp pentru a surprinde caracteristicile fundamentale ale unui pacient înainte sau în timpul evenimentului acut, inclusiv vârsta, sexul, comorbiditățile (cum ar fi HTA sau DZ) și statutul de fumător. Tipul de SCA (STEMI, NSTEMI sau angină instabilă) este determinat în timpul spitalizării index.

39.4.6. Recomandări pentru lipoproteina (a)

Recomandare	Clasă	Nivel evidență
Nivelurile de Lp(a) >50 mg/dL (>105 nmol/L) ar trebui considerate la toți adulții ca un factor de creștere a riscului CV, nivelurile mai ridicate de Lp(a) fiind asociate cu o creștere mai mare a riscului.	IIa	B

39.4.7. Recomandări pentru tratamentul farmacologic al persoanelor cu hipertrigliceridemie

Recomandare	Clasă	Nivel evidență
Doze mari de icosapent etil (2 × 2 g/zi) trebuie luate în considerare în combinație cu o statină la pacienții cu risc crescut sau foarte crescut cu niveluri crescute ale trigliceridelor (TG) (nivelul TG à jeun 135–499 mg/dL (1,52–5,63 mmol/L), pentru a reduce riscul de evenimente CV.	IIa	B
Volanesorsenul (300 mg/săptămână) trebuie luat în considerare la pacienții cu hipertrigliceridemie severă (TG >750 mg/dL sau >8,5 mmol/L) cauzată de sindromul de chilomicronemie familială, pentru a reduce nivelurile TG și riscul de pancreatită.	IIa	B

Bibliografie:

1. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al.; ESC/EAS Scientific Document Group. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2025 Aug 29:ehaf190. doi:

Secțiunea 40. Tratamentul și Monitorizarea Dislipidemiilor

Capitolul 40.1. Intervenții non-farmacologice (dietă, stil de viață)

Veronica Botea, Laura Gaiță

Intervențiile non-farmacologice de optimizare a stilului de viață (OSV), în majoritatea cazurilor coroborate cu tratamentele farmacologice adecvate, ocupă un rol important în gestionarea dislipidemiilor și prevenirea bolii cardiovasculare aterosclerotice (BCVA).

Recomandările măsurilor de OSV depind de o serie de factori, precum: tipul și severitatea dislipidemiilor, statusul ponderal, riscul cardiovascular și afecțiunile asociate, complianța și răspunsul individual la tratamentul recomandat. Din punct de vedere didactic, ele pot fi diferențiate în intervenții pentru hipercolesterolemii (ce vizează preponderent reducerea LDLc), intervenții pentru hipertrigliceridemii (ce reduc nivelul lipoproteinelor bogate în trigliceride) sau intervenții pentru creșterea nivelului HDLc.[1-3]

Principalele componente ale OSV în dislipidemii sunt: dietoterapia (terapia medical nutrițională), activitatea fizică regulată, controlul greutății corporale, restricția consumului de alcool și oprirea fumatului.[2-4]

40.1.1. Rolul dietoterapiei în managementul dislipidemiilor

40.1.1.1. Principii generale

Dietoterapia este prima intervenție în tratamentul dislipidemiilor, obligatorie pentru toți pacienții, pe întreaga durată a vieții și are ca obiectiv asigurarea unui aport energetic și nutrițional adecvat, cu conținut corespunzător de macro- și micronutrienți, în vederea ameliorării profilului lipidic și a riscului aterogen asociat, dar și a corectării celorlalți factori de risc cardiometabolic prezenți: reducerea greutății corporale și a adipozității viscerale (dacă există exces ponderal), îmbunătățirea controlului glicemic, reducerea stresului oxidativ și a statusului inflamator, echilibrarea microbiomului intestinal etc.[4-6]

Pentru majoritatea pacienților cu dislipidemie, mai ales dacă prezintă *hipercolesterolemie*, prioritatea terapiei o constituie atingerea țintelor pentru LDLc, în corelație cu magnitudinea riscului cardiovascular.[1-3]

Principalele recomandări dietetice constau, pe de o parte, în limitarea aportului alimentar de acizi grași saturați (AGS) și colesterol și reducerea la minim a cantității de acizi grași nesaturați (AGNS) trans, aceștia fiind cei mai relevanți determinanți alimentari ai concentrației serice de LDLc, iar pe de altă parte, în administrarea de constituenți alimentari cu rol antiaterogen, precum acizii grași polinesaturați (AGPN), dar și mononesaturați (AGMN), fibrele alimentare solubile, sterolii și stanolii (fitosterolii) vegetali, proteinele de origine vegetală, toate în contextul unor *modele de alimentație sănătoasă* și al unui aport energetic adecvat obținerii controlului ponderal.[2,3,7-9]

La pacienții cu *hipertrigliceridemie*, intervențiile nutriționale ar trebui adaptate în funcție de mecanismul patogenic implicat: creșterea ratei de intrare a trigliceridelor în circulație, provenind din chilomicronii (bogați în trigliceride exogene) produși la nivel intestinal sau din particulele VLDL (ce conțin trigliceride endogene) produse la nivel hepatic, scăderea ratei de hidroliză a trigliceridelor (din componența chilomicronilor sau VLDL) sub acțiunea lipoproteinlipazei (LPL) sau scăderea ratei de preluare din circulație, la nivel hepatic, a lipoproteinelor bogate în trigliceride.[1,10,11]

Persoanele cu sindrom metabolic, obezitate abdominală sau diabet zaharat (DZ) tip 2 asociază perturbări specifice ale metabolismului lipidic, caracterizate prin hipertrigliceridemie, atât à jeun, cât și postprandială, prin creșterea producției hepatice de VLDL, scăderea nivelului HDLc și predominența particulelor LDL mici și dense (sdLDL), intens aterogene.[10,12] La aceste persoane, scăderea ponderală, prin măsuri dietetice și activitate fizică regulată, ameliorează sensibilitatea la insulină și profilul lipidic, determinând reducerea nivelului plasmatic al trigliceridelor și creșterea HDLc.[1-3,9,10]

De asemenea, îmbunătățirea controlului glicemic, prin reducerea aportului de carbohidrați, în special a mono- și dizaharidelor cu absorbție rapidă, poate ameliora hipertrigliceridemia. Consumul de fructoză ar trebui, în mod particular, limitat, deoarece se asociază cu creșterea concentrației trigliceridelor, în special la persoanele cu obezitate abdominală, efectul fiind dependent de doză.[1-3,9] Se recomandă consumul de alimente cu indice glicemic mic, bogate în fibre.

Consumul de alcool contribuie semnificativ la creșterea nivelului plasmatic al trigliceridelor și ar trebui evitat la subiecții cu hipertrigliceridemie.[1-3,9-11]

AGPN ω-3 cu lanț lung ajută la îmbunătățirea valorilor trigliceridelor, efectul fiind observat la doze mari, uneori greu de obținut doar prin alimentație, fiind necesară utilizarea de suplimente farmacologice sau de alimente îmbogățite artificial cu aceștia.[1,2,10,11]

Hipertrigliceridemia severă (≥500 mg/dL), asociind și hiperchilomicronemie à jeun, necesită o abordare particulară, pentru evitarea episoadelor de pancreatită acută: restricționarea temporară a aportului lipidic total (≤5% din necesarul caloric (NC)), pentru 1-4 săptămâni, cu o dietă hipocalorică (cu conținut de proteine vegetale, fibre alimentare, carbohidrați complecși), pentru reducerea chilomicronemiei.[1,13] Balanța energetică negativă determină reducerea insulinemiei și insulinorezistenței, cu scăderea producției hepatice de VLDL. În funcție de răspunsul trigliceridemiei la aceste măsuri, aportul lipidelor alimentare poate fi, cu precauție, liberalizat, anumiți pacienți necesitând în continuare o restricție (<20% din NC, <30-40 g/zi).[1,10,11,13]

Sindromul hiperchilomicronemiei familiale (FCS), afecțiune rară, autozomal recesivă, caracterizată prin deficit marcat al activității LPL (la homozigoți, activitatea LPL este absentă), cu acumulare plasmatică de chilomicroni și hipertrigliceridemie marcată, xantoame eruptive și risc major de pancreatită acută, necesită intervenții nutriționale speciale, de limitare severă, pe termen lung, a aportului lipidic total (<10-15% din NC, <15-20 g/zi), cu suplimentarea cu AG esențiali (α-linolenic și linoleic) și vitamine liposolubile. În plus, dieta poate fi completată cu doze mici de ulei (medicinal) ce conține trigliceride cu acizi grași cu lanț mediu, respectiv acidul caprilic (C8:0) și acidul capric (C10:0) (MCT), care trec direct din intestin în vena portă, fără a fi încorporate în chilomicroni, fiind mai rapid preluate și metabolizate în ficat.[1,14]

Cercetările actuale în domeniul nutriției se orientează mai mult spre anumite alimente și regimuri alimentare și relația lor cu riscul cardiovascular, decât pe rolul individual al nutrienților. De altfel, alimentele sunt mixturi de diferiți nutrienți, iar beneficiile unui aliment nu pot fi atribuite exclusiv unui singur component.

Modelele de alimentație sănătoasă cu dovezi de protecție împotriva BCVA, aduse de studii clinice randomizate și observaționale, sunt: dieta mediteraneană, dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), dar și dieta vegetariană.[5, 15-18]

Dieta mediteraneană a demonstrat cele mai mari beneficii, aderența la acest concept de stil de viață sănătos aducând o reducere semnificativă a riscului de boli cardiovasculare, dar și de afecțiuni maligne, neurodegenerative, DZ tip 2, obezitate sau mortalitate precoce[17,18]. Din acest motiv, a fost recunoscută de UNESCO drept ″patrimoniu cultural intangibil al umanității″[19]. Dieta mediteraneană, inspirată din stilul de viață și obiceiurile alimentare tradiționale ale populațiilor din zona mediteraneană, reprezintă mai mult decât un plan dietetic, relevante fiind și metodele tradiționale de preparare și conservare a alimentelor și mediul din care provin acestea (alimentele sunt produse local, procesate

minim și conservate prin metode naturale, precum fermentația), dar și comportamentele legate de activitatea fizică, somn, fondul geografic și social.[20]

Studiile clinice au evaluat beneficiile dietei mediteraneene asupra stării de sănătate, prin prisma conținutului ei crescut de AGMN (provenit din uleiul de măsline, ca principală sursă de grăsimi alimentare), polifenoli, fibre alimentare (din legume, fructe și cereale integrale) și proteine de origine vegetală, din leguminoase (fasole uscată, mazăre, linte, năut), nuci și semințe (ce conțin AG esențiali și fitosteroli); conținut moderat de proteine animale, din pește și fructe de mare, carne de pasăre, ouă, produse lactate (în special brânză și iaurt, ce contribuie la echilibrarea microbiomului intestinal); conținut redus de AGS și AGNS trans (carne roșie, alimente procesate) și de carbohidrați rafinați; conținut moderat de alcool (vin roșu, bogat în polifenoli).[5,17,18,20]

Dieta mediteraneană are proprietăți antiinflamatorii și antioxidante, de ameliorare a sensibilității la insulină, a greutății corporale și profilului lipidic (reducerea valorilor LDLc și trigliceridemiei și creșterea HDLc)[5,18,20].

În studiul PREDIMED (Prevencion con Dieta Mediterranea) care a comparat efectele unei diete de tip mediteranean, suplimentată cu ulei de măsline extravirgin (50 g/zi) sau suplimentată cu nuci (30 g/zi), cu o dietă de control hipolipidică, s-a constatat, după 5 ani de urmărire, o reducere cu 31% a riscului de evenimente majore cardiovasculare (infarct miocardic, accident vascular cerebral (AVC) sau deces), în cazul dietei cu adaos de ulei de măsline extravirgin și cu 28% în cazul celei suplimentate cu nuci.[21]

Conform ghidului AHA (American Heart Association) de îmbunătățire a sănătății cardiovasculare din 2021[9], o alimentație sănătoasă, cu impact pozitiv asupra profilului lipidic și prevenției BCVA, se caracterizează prin:

- aport crescut de fructe și legume, într-o largă varietate și cât mai colorate (bogate în polifenoli): acestea pot fi consumate proaspete, congelate, uscate sau conservate, fără adaos suplimentar de sare și zahăr, recomandabil întregi, pentru aportul de fibre, decât sub formă de sucuri;
- aport de alimente constituite predominant din cereale integrale, cu evitarea celor rafinate;
- surse sănătoase de proteine:
  - consum de proteine predominant de origine vegetală: leguminoase (soia, fasole boabe, mazăre, linte, năut), nuci (migdale, nuci, caju, fistic, alune de pădure) și semințe (semințe de dovleac, floarea-soarelui, in);
  - pește și fructe de mare;
  - produse lactate cu conținut redus de grăsimi;
  - carne slabă (carne de pasăre fără piele), cu evitarea formelor procesate; carnea procesată include produsele prezervate prin afumare, adaos de sare sau conservanți chimici: salam, cârnați, bacon, mezeluri, având un conținut crescut de AGS și AGNS trans, hidrocarburi aromatice policiclice și amine heterociclice; este utilă înlocuirea acesteia cu alte surse de proteine, mai sănătoase, ce contribuie la scăderea ratei de mortalitate;
  - utilizarea preferențială a uleiurilor lichide din plante (măsline, floarea-soarelui) și evitarea uleiurilor tropicale (din nucă de cocos sau palmier), a grăsimilor animale (unt sau untură) sau a celor parțial hidrogenate;
  - alegerea alimentelor minim procesate, față de cele ultra-procesate;
  - reducerea aportului de sare la prepararea alimentelor;
  - minimalizarea aportului de băuturi și alimente cu adaos de zahăr, precum și a consumului de alcool.

Recomandările nutriționale, adaptate după Ghidul de prevenție a bolilor cardiovasculare în practica clinică al Societății Europene de Cardiologie (ESC) din 2021[3] și Ghidul de management al

dislipidemiilor al ESC și Societății Europene de Ateroscleroză (EAS) din 2019[2], sunt redate în Tabelul 40.1.1 și Tabelul 40.1.2.

Tabelul 40.1.1. Recomandări nutriționale pentru sănătatea cardiometabolică[2,3]

Se recomandă:	**Clasă[a]**	**Nivel[b]**
Adoptarea unei diete mediteraneene sau similare pentru reducerea riscului de BCVA	I	A
Ajustarea aportului energetic pentru obținerea și menținerea controlului ponderal	I	A
Înlocuirea AGS cu AGNS, pentru reducerea riscului de BCVA	I	A
Reducerea aportului de sare la prepararea alimentelor, pentru controlul tensiunii arteriale și scăderea riscului cardiovascular	I	A
Adoptarea unei diete bazate mai mult pe alimente de origine vegetală, decât animală, bogată în fibre, care conține preponderent cereale integrale și o mare varietate de fructe și legume, leguminoase și nuci	I	B
Consumul de pește, preferabil pește gras, cel puțin o dată pe săptămână și limitarea aportului de carne procesată	I	B
Restricționarea consumului de băuturi alcoolice la maximum 100 g alcool pur pe săptămână	I	B
Restricționarea consumului de zahăr, în special a băuturilor îndulcite cu zahăr (băuturi răcoritoare și sucuri de fructe) la maximum 10% din aportul energetic	I	B

[a] Clasă de recomandare; [b] Nivel de evidență

Tabelul 40.1.2. Caracteristicile unei diete sănătoase[2,3]

Recomandările nutriționale ar trebui să ia întotdeauna în considerare obiceiurile alimentare locale, dar și promovarea planurilor alimentare sănătoase din alte culturi
Se recomandă o alimentație variată, cu ajustarea aportului energetic pentru prevenirea supraponderii/obezității
Se preferă alimentele de origine vegetală față de cele animale
AGS <10% din aportul energetic și înlocuirea acestora cu AGPN, AGMN sau carbohidrați din cereale integrale
AGS <7% din aportul energetic, în prezența factorilor de risc (hipertensiune arterială, DZ tip 2, suprapondere/obezitate, hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie)
AGNS trans <1% din aportul energetic (restricționați la minimul posibil), cu evitarea alimentelor procesate
Colesterol total <300 mg/zi, pentru un control auxiliar al hipercolesterolemiei
Aport de sare < 5 g/zi, prin limitarea adăugării de sare la prepararea alimentelor și alegerea alimentelor proaspete sau congelate, fără adaos de sare
Aport de fibre alimentare 30-45 g/zi, preferabil din cereale integrale
Aport de fructe ≥ 200 g/zi (≥ 2-3 porții)
Aport de legume ≥ 200 g/zi (≥ 2-3 porții)
Asigurarea unui aport de 2 g/zi de stanoli și steroli vegetali, utilizând alimente funcționale îmbogățite cu fitosteroli
Limitarea aportului de carne roșie la maxim 350-500 g pe săptămână, cu restricționarea consumului de carne procesată
Consum de pește, preferabil pește gras, de 1-2 ori pe săptămână
Aport de nuci (nesărate) 30 g/zi
Aportul de băuturi și alimente cu adaos de zahăr, în special băuturile răcoritoare, ar trebui limitat, în special la pacienții cu hipertrigliceridemie
Consum limitat de alcool <10 g/zi, pentru femei și <20 g/zi pentru bărbați; la pacienții cu hipertrigliceridemie ar trebui evitat

40.1.1.2. Recomandări actuale privind lipidele alimentare

40.1.1.2.1. Aportul lipidic total

Lipidele alimentare sunt consumate predominant sub formă de trigliceride (compuse din trei acizi grași, legați de o moleculă de glicerol) și, în mai mică măsură, sub formă de fosfolipide, colesterol sau alte lipide. Ele conțin o mixtură de AGS, AGMN și AGPN, în proporții variabile.[22]

Potrivit OMS (Organizația Mondială a Sănătății), aportul lipidic total ar trebui menținut între 20-35% din necesarul caloric zilnic.[23,24]

Un minim de 20% este necesar pentru asigurarea aportului adecvat energetic, de AG esențiali și de vitamine liposolubile.

Dietele cu conținut lipidic foarte scăzut, cu creșterea izocalorică a cantității de carbohidrați, deși reduc nivelul LDLc, pot favoriza, pe termen lung, creșterea trigliceridelor și scăderea HDLc, iar efectele acestora variază în funcție de tipul de carbohidrați administrați: negative, cu potențial aterogen, în cazul glucidelor rafinate și zaharurilor simple, cu absorbție rapidă (mono- și dizaharide) și posibil benefice, în cazul carbohidraților complecși.[1,25]

Pe de altă parte, recomandarea ca aportul total de lipide ingerate să nu depășească 35% din necesarul energetic are mai degrabă ca scop asigurarea unui aport scăzut de AGS și AGNS trans, dar și promovarea reducerii în greutate, la persoanele cu suprapondere sau obezitate, prin reducerea aportului caloric.[2,6]

Se apreciază că balanța dintre diferitele tipuri de lipide alimentare, mai degrabă decât cantitatea totală a acestora, determină impactul asupra profilului lipidic și, în special, asupra LDLc.[1,5,6,24]

Ghidurile nutriționale actuale ale diferitelor organizații de experți nu mai vizează limitarea aportului lipidic total, în managementul dislipidemilor și prevenția BCVA, accentul fiind pus pe tipul și calitatea lipidelor, în contextul unor regimuri de alimentație sănătoasă.[2,3,7,26]

De altfel, dieta mediteraneană, caracterizată printr-un conținut lipidic moderat crescut (de aproximativ 40% din NC), având ca principală sursă lipidică uleiul de măsline, bogat în AGMN, a dovedit beneficii semnificative privind reducerea riscului de BCVA și ameliorarea parametrilor lipidici, metabolici și inflamatori, comparativ cu dietele hipolipidice (cu aport lipidic total ≤30% din NC).[25,27]

40.1.1.2.2. Acizii grași saturați

Structural, AGS se caracterizează prin absența dublelor legături între atomii de carbon, permițând o mai strânsă compactare a moleculelor și conferindu-le o consistență solidă la temperatura camerei.[28] Ei se găsesc predominant în alimente de origine animală, precum carnea roșie, carnea procesată și produsele lactate integrale (unt, smântână, brânzeturi), untură, seu, dar și în unele uleiuri tropicale (uleiul de cocos și de palmier).[6,29]

AGS cei mai răspândiți în alimentație sunt acidul palmitic (C16:0) și stearic (C18:0), în proporții mai reduse găsindu-se acidul lauric (C12:0) și miristic (C14:0). De asemenea, uleiul de cocos și grăsimile lactate conțin și AGS cu lanț mediu, sub 12 atomi de carbon (C8, C10).[6,28]

AGS (în special acidul palmitic) pot fi produși și prin sinteză endogenă la nivel hepatic (lipogeneză de novo), ca răspuns la aportul alimentar crescut de carbohidrați.[6,30] Studiile clinice au arătat că efectul de creștere a nivelul plasmatic al acidului palmitic (și, consecutiv, al acidului palmitoleic – acid gras ω-7, cu notația cis C16:1n-7, AGMN obținut prin desaturarea acidului palmitic) se corelează mai bine cu ingestia crescută de carbohidrați (mai ales alimente bogate în amidon rafinat sau cu adaos de zahăr) decât cu aportul alimentar excesiv de AGS (din carne sau produse lactate), în special la persoanele cu sindrom metabolic.[30]

Efectele asupra profilului lipidic ale AGS pot varia în funcție de structura lor chimică.[6]

AGS (în special miristic, lauric și palmitic) cresc nivelul LDLc, prin reducerea numărului și expresiei receptorilor LDL (LDL-R) de la suprafața hepatocitelor.[31] AGS pot determina și o ușoară creștere a HDLc.[32]

Se estimează că fiecare suplimentare cu 1% a aportului energetic provenit din aceștia determină o creștere cu 0,8-1,6 mg/dL a LDLc[2] și o mărire cu 0,4-0,5 mg/dL a HDLc.[29]

Pe de altă parte, acidul stearic, întâlnit în cantități importante în untul de cacao, dar și în seul de vită, are efect neutru, sau chiar de reducere, asupra concentrației LDLc, determinând scăderea indicelui de aterogenitate reprezentat de raportul colesterol total (CT)/HDLc.[29]

Ghidurile nutriționale recomandă reducerea aportului de lipide saturate sub 10% din NC[2,3] (sub 7%, conform AHA, la persoanele cu factori de risc cardiovascular sau hipercolesterolemie[7]) și

înlocuirea izocalorică a acestora cu alți nutrienți, precum AGPN, AGMN sau carbohidrați complecși, din cereale integrale.[1-3,7,8]

Efectul asupra profilului lipidic și al riscului cardiovascular depinde de calitatea acestei înlocuiri. Studiile clinice au arătat că cele mai mari beneficii, cu scăderea cea mai importantă a nivelului LDLc și non-HDLc și reducerea cu până la 25% a riscului de boală coronariană, se obțin în cazul substituției AGS cu AGPN ω-6 (Tabelul 40.1.3).[1,3,25] În schimb, înlocuirea izocalorică a AGS cu carbohidrați rafinați sau cu proteine de origine animală poate determina creșterea riscului cardiovascular.[1,6,25,33]

Tabelul 40.1.3. Efectul predictiv al înlocuirii izocalorice a 5% din aportul energetic provenit din AGS cu alți macronutrienți, asupra profilului lipidic și riscului de boală coronariană[1,3]

Macronutrient	**LDLc (mg/dL)**	**Non-HDLc (mg/dL)**	**Apo B (mg/dL)**	**Risc coronarian (%)**
AGPN ω-6	-10,5	-11	-5	-25
AGMN	-8	-8,5	-4	-15
Carbohidrați complecși	-6,5	-6	-2	-9

40.1.1.2.3. Acizii grași nesaturați

AGNS conțin în structura lor un număr par de atomi de carbon și una (AGMN) sau mai multe duble legături etilenice (AGPN). Prezența dublelor legături le conferă o compactare mai laxă a moleculelor și o consistență lichidă la temperatura camerei.[28]

Din punct de vedere chimic, ei sunt caracterizați prin lungimea catenei hidrocarbonate și prin numărul dublelor legături. Amplasarea dublelor legături față de capătul metil-terminal are importanță funcțională, întrucât zona respectivă nu este afectată în cursul proceselor metabolice. În funcție de amplasarea primei duble legături față de atomul de carbon metil-terminal (numit ω sau n) din structura AGNS, ei se împart în mai multe familii diferite, relevante fiind: ω-3, ω-6 și ω-9, primele două având importanță funcțională deosebită.[28]

Aceste duble legături pot avea configurație cis sau trans. AGNS prezenți în mod natural în alimentație au, de obicei, configurație cis, și doar în mică măsură, trans, în unele produse lactate sau în carnea provenită de la rumegătoare.[2,6,17]

AG nesaturați trans sunt produși, în cea mai mare parte, artificial, prin hidrogenarea parțială, pe cale industrială, a AGNS, pentru a le schimba consistența și a le prelungi durata de valabilitate. Ei se găsesc în margarine vegetale, sosuri, produse de patiserie, fast-food, alimente procesate, dar și uleiuri dezodorizate sau gătite la temperaturi înalte[6]. Un reprezentant frecvent întâlnit în uleiurile vegetale hidrogenate este acidul elaidic, izomerul trans al acidului oleic.[3,6]

Se apreciază că AGNS trans au efectul cel mai nociv, dintre lipidele alimentare, asupra profilului lipidic, determinând creșterea nivelului LDLc și Apo B, a lipoproteinei (a) [Lp(a)] și a trigliceridelor serice, reducerea HDLc și apo A-I, cu potențarea efectului aterogen.[25] În plus, promovează disfuncția endotelială, insulinorezistența și statusul proinflamator și au efecte proaritmice, ducând la creșterea riscului de afectare coronariană și deces prematur.[6,24]

Se estimează că mărirea aportului de AGNS trans cu 2% din NC zilnic se asociază cu o creștere a riscului de boală coronariană cu aproximativ 23%.[3]

Recomandările nutriționale vizează restricționarea acestora la minimul posibil (<1% din NC, chiar 0%). În acest sens, este utilă consultarea informațiilor nutriționale de pe etichetele alimentelor, fiind dezirabil ca un aliment să conțină 0 g AGNS trans și AGS <50% din totalul cantității de grăsimi per porție.[1] Eliminarea aditivilor alimentari ce conțin uleiuri parțial hidrogenate devine, astfel, o prioritate de sănătate publică.[6,25]

AG mononesaturați se găsesc în măsline și uleiul de măsline, uleiul de rapiță, alune, nuci, avocado. Principalul reprezentant este acidul oleic, ω-9, prezent în uleiul de măsline.[28,29]

Există dovezi că înlocuirea izocalorică a carbohidraților cu AGMN crește valoarea HDLc, iar înlocuirea AGS cu AGMN reduce LDLc, Apo B și raportul CT/HDLc. O dietă bogată în AGMN ameliorează semnificativ sensibilitatea la insulină, comparativ cu o dietă bogată în AGS, reduce mai rapid concentrația trigliceridelor plasmatice (în special postprandială), scade numărul de particule aterogene sdLDL și susceptibilitatea la oxidare a particulelor LDL.[32,34,35] Totodată, AGMN exercită efecte protective vasculare, prin creșterea fibrinolizei, reducerea agregării plachetare și a statusului protrombotic.[34]

OMS recomandă ca aportul de AGMN să reprezinte 15-20% din NC.[23,34]

AG polinesaturați ω-3 cu rol important în fiziologia umană sunt reprezentați de: acidul α-linolenic (ALA), acidul eicosapentaenoic (EPA) și acidul docosahexaenoic (DHA). ALA este un AG esențial, ce nu poate fi sintetizat în organism, ceea ce face ca aportul lui prin alimentație să fie obligatoriu și servește ca precursor pentru EPA și DHA.[28]

Sursele nutritive de AGPN ω-3 sunt uleiul de pește oceanic (somon, hering, macrou, anșoa și sardine), care constituie cel mai important rezervor de EPA și DHA, precum și uleiul din semințe de in și uleiul de perilla, nucile și semințele comestibile care conțin predominant ALA. Algele marine și fitoplanctonul sunt surse primare de AGPN ω-3, iar DHA și EPA se acumulează în peștii care mănâncă aceste alge.[6]

AGPN ω-3 (în special EPA și DHA) ameliorează profilul lipidic, prin reducerea nivelului trigliceridelor și non-HDLc, creșterea HDLc și scăderea nivelului sdLDL. De asemenea, exercită efecte dovedite de protecție cardiovasculară: antiinflamatorii, antitrombotice, antiaritmice și de favorizare a relaxării endoteliale.[31,34]

La nivel molecular, ei acționează prin: • suprimarea factorului de transcripție SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein), implicat în expresia genelor ce intervin în lipogeneză, în felul acesta, scăzând sinteza endogenă de AG și secreția de VLDL la nivel hepatic; • stimularea PPARα (peroxisome proliferator activated receptor), cu creșterea expresiei LPL și reducerea nivelului Apo CIII, ceea ce determină intensificarea catabolizării și preluării hepatice a lipoproteinelor bogate în trigliceride; • creșterea transportului revers al colesterolului.[31]

AG polinesaturați ω-6, reprezentați de acidul linoleic (AG esențial, precursor al acidului arahidonic), acidul linolenic și acidul arahidonic, se găsesc în uleiurile vegetale de floarea soarelui, porumb, soia.

Ei reduc nivelul colesterolemiei și al LDLc prin mai multe mecanisme: •favorizarea excreției colesterolului la nivel biliar și a sintezei de acizi biliari, prin stimularea factorului de transcripție LXR (liver X receptor); acesta induce expresia genei CYP7A1, ce codifică enzima colesterol 7α-hidroxilaza, implicată în sinteza acizilor biliari; • creșterea expresiei LDL-R la suprafața hepatocitelor; • scăderea conversiei particulelor VLDL în LDL.[31]

Administrați în exces, deși reduc nivelul LDLc, pot avea și efecte negative, prin creșterea numărului sdLDL și reducerea concentrației de particule HDL_2, antiaterogene, dar și prin exercitarea unui efect proinflamator și protrombotic, pe calea acidului arahidonic.[32]

Din acest motiv și pentru a minimiza riscul de peroxidare a lipidelor, FAO (Food and Agriculture Organization)/OMS recomandă un aport de AGPN între 6-11% din NC.[23,34] Bazat pe studiile epidemiologice și trialurile clinice randomizate, un minim de 6% este necesar pentru ameliorarea profilului lipidic (reducerea colesterolului total și a LDLc și creșterea HDLc) și protecția cardiovasculară. AGPN ω-6 ar trebui să asigure între 5-10% din NC, pentru reducerea riscului cardiovascular.[36]

Un raport optim ω-6/ω-3, deși nu există un consens asupra valorii acestuia, este necesar pentru influențarea favorabilă a profilului lipidic. FAO/OMS recomandă un raport de 5-10:1[23], dar există dovezi că un raport mai mic (3-5:1), prin suplimentarea cu AGPN ω-3 (EPA și DHA), aduce beneficii cardiovasculare adiționale.[32]

Tabelul 40.1.4. Lipidele alimentare și efectul lor asupra lipoproteinelor plasmatice

Acizi grași	**Reprezentanți**	**Sursă principală**	**Efect lipidic**
Saturați	Acidul lauric (C12:0) Acidul miristic (C14:0) Acidul palmitic (C16:0) Acidul stearic (C18:0)	carne roșie, carne procesată, lapte integral, unt, brânzeturi, smântână, ulei de cocos, ulei de palmier, unt de cacao, seu, untură	↑LDL ↑HDL
Mononesaturați	Acidul oleic (C18:1n-9) Acidul palmitoleic (C16:1n-7)	ulei de măsline, măsline, alune, nuci, avocado, ulei de rapiță	↓LDL ↑HDL
Polinesaturați ω-3	Acidul α-linolenic (C18:3n-3) Acidul eicosapentaenoic (C20:5n-3) Acidul docosahexaenoic (C22:6n-3)	pește oceanic (gras), alge marine, ulei din semințe de in, nuci, semințe	↓VLDL ↓sdLDL ↑HDL
Polinesaturați ω-6	Acidul linoleic (C18:2n-6) Acidul linolenic (C18:3n-6) Acidul arahidonic (C20:4n-6)	uleiuri vegetale de floarea-soarelui, porumb, soia	↓LDL ↓HDL
Nesaturați trans	Acidul elaidic (trans-C18:1n-9)	margarine vegetale, uleiuri vegetale hidrogenate, sosuri, fast-food, produse de patiserie, prăjeli	↑LDL ↑Apo B ↓HDL

40.1.1.2.4. Colesterolul alimentar

Colesterolul alimentar influențează colesterolemia și concentrația plasmatică a LDLc în proporție variabilă. Se apreciază că, în general, doar 15-20% din valoarea colesterolului plasmatic se datorează aportului exogen, contribuția cea mai mare având-o sinteza hepatică endogenă.[37] Se estimează că o creștere cu 100 mg/zi a aportului de colesterol se asociază cu o mărire cu aproximativ 1,5-2 mg/dL a concentrației LDLc plasmatic.[1] Această relație nu este liniară, depinzând, în mare măsură, de factori individuali, genetici, implicați în absorbția și biosinteza colesterolului, dar și de prezența, la nivelul lumenului intestinal, a unor factori inhibitori ai absorbției colesterolului, precum sterolii și stanolii vegetali.[38]

Pe lângă creșterea nivelului plasmatic al LDLc, colesterolul alimentar poate determina și creșterea valorilor HDLc și a dimensiunilor particulelor LDL și HDL, cu reducerea sdLDL, fără influențarea negativă a indicilor de aterogenitate (LDLc/HDLc sau CT/HDLc). De asemenea, stimulează activitatea LCAT (lecitin-colesterol aciltransferaza) și CETP (proteina de transfer al esterilor de colesterol), factori implicați în esterificarea colesterolului liber. Toate acestea indică un profil mai puțin aterogen, în corelație cu rezultatele studiilor epidemiologice care nu au evidențiat o legătură directă între colesterolul alimentar și riscul de BCVA.[38]

În general, când aportul alimentar de colesterol este crescut, homeostazia acestuia este controlată prin mai multe mecanisme compensatorii, menite să prevină lipotoxicitatea (cauzată de excesul de colesterol liber intracelular): 1. reducerea absorbției de colesterol la nivel intestinal, prin fenomenul de ″down-regulation″ al receptorilor Niemann-Pick C1-like1 (NPC1L1); 2. reducerea sintezei de colesterol, prin scăderea expresiei HMG-CoA reductazei; 3. creșterea efluxului de colesterol alimentar din enterocit înapoi în lumenul intestinal, prin stimularea transportorului ABCG5/G8 (adenosine triphosphate-binding cassette transporter G5/G8) care intervine, totodată și în promovarea excreției hepatobiliare de colesterol; 4. stimularea conversiei colesterolului în acizi biliari, procesul final

de catabolizare a colesterolului; 5. reducerea expresiei LDL-R, cu scăderea preluării hepatice a particulelor LDL.[31,38-40]

La nivel molecular, o serie de factori de transcripție modulează expresia genelor ce codifică proteine și enzime implicate în metabolismul colesterolului, precum SREBP (sterol regulatory element-binding protein), cu rol în lipogeneză și biosinteza colesterolului; LXR (liver X receptor), care induce expresia genei CYP7A1, ce codifică colesterol 7α-hidroxilaza, enzima-cheie implicată în sinteza acizilor biliari; FXR (farnesoid X receptor), având, de asemenea, rol în reglarea metabolismului acizilor biliari.[39]

Homeostazia colesterolului este menținută, astfel, la nivel hepatic, prin balanța dintre preluarea, sinteza și excreția acestuia.

Există un înalt determinism genetic al factorilor implicați în aceste procese, ceea ce face ca anumiți subiecți să fie mai sensibili la creșterea aportului alimentar de colesterol, răspunzând printr-o augmentare mai accentuată a nivelului colesterolemiei și al LDLc (″hiperresponsivi″). La aceste persoane, care reprezintă aproximativ 25% din populația generală, aportul alimentar de colesterol trebuie restricționat, în mod special, pentru reducerea incidenței BCVA.[40]

Sursele alimentare de colesterol sunt exclusiv de origine animală, reprezentate de: gălbenuș de ou, carne de vită, porc sau pasăre, viscere (creier, ficat, rinichi, momițe, limbă), brânzeturi, unt, untură, slănină, icre, crustacee. În general, alimentele bogate în colesterol au, de asemenea, un conținut crescut de AGS, care influențează suplimentar creșterea valorii LDLc. Excepție fac ouăle (un ou de 50 g conține aproximativ 186 mg colesterol și 2 g AGS) și creveții (100 g crevești conțin 124 mg colesterol și 0 g AGS)[39]. În fapt, ouăle constituie o sursă alimentară importantă de colesterol, cu un conținut redus de AGS, dar bogat în nutrienți și accesibilă economic.[39,40] Consumul a până la un ou pe zi, în contextul unei alimentații sănătoase, este considerat sigur, fără creșterea riscului cardiovascular.[41]

Studii clinice au arătat că limitarea aportului alimentar de AGS, cu reducerea raportului dintre AGS și AGNS, are un efect superior privind scăderea nivelului LDLc și non-HDL, față de reducerea aportului alimentar de colesterol.[1,42]

Ghidul ESC/EAS din 2019, privind managementul dislipidemiei, recomandă limitarea cantității de colesterol alimentar <300 mg/zi, alături de restricționarea grăsimilor saturate, în special la persoanele cu hipercolesterolemie.[2]

Alte ghiduri nutriționale propun aderența la un model de alimentație sănătoasă, care, în general, se caracterizează printr-un aport redus de AGS și colesterol (100-300 mg/zi), fără a mai preciza o valoare limitativă pentru cantitatea zilnică de colesterol ingerată.[1,3,7-9,26] Totuși, la anumite grupuri de risc foarte înalt, precum persoanele cu hipercolesterolemie familială sau cele hiperresponsive la colesterolul alimentar, este indicată o restricție chiar mai importantă (<200 mg colesterol/zi), pentru prevenirea evenimentelor majore cardiovasculare.

40.1.1.3. Recomandări privind glucidele și fibrele alimentare

Se recomandă un aport glucidic între 45-55% din NC, fiind încurajat consumul de alimente cu indice glicemic mic și bogate în fibre alimentare (legume, leguminoase, fructe, nuci și cereale integrale).[2] O meta-analiză a mai multor studii epidemiologice a arătat că atât mărirea aportului de carbohidrați >70%, cât și limitarea acestuia < 40% din NC zilnic, se pot asocia cu creșterea ratei de mortalitate.[2]

Dietele foarte restrictive în carbohidrați, în special cele cetogene, deși determină o reducere ponderală semnificativă la persoanele cu suprapondere sau obezitate, nu sunt recomandate, în general, la pacienții cu dislipidemie. Acestea, pe lângă reducerea trigliceridelor și mărirea HDLc, pot induce creșteri importante ale concentrațiilor colesterolului total și LDLc, în special, prin conținutul lor foarte ridicat în AGS, care ajunge uneori să depășească de peste 3 ori valorile recomandate (<10% din NC zilnic).[16]

Nu există diferențe privind riscul cardiovascular între aportul total de glucide și cel de AGS, în schimb este relevantă calitatea acestor carbohidrați, fiind dovedit că excesul de alimente cu conținut de amidon rafinat sau zahăr adăugat este mai nociv decât aportul de AGS, putând exacerba dislipidemia aterogenă asociată insulinorezistenței și obezității.[24,43]

Pe de altă parte, studii observaționale au arătat beneficiile consumului zilnic, față de cel ocazional, de alimente conținând cereale integrale (în locul celor rafinate), asupra reducerii riscului de afectare coronariană, AVC, boli maligne, respiratorii, infecțioase sau DZ tip 2.[9,17] Cerealele integrale conțin toate componentele bobului (endosperm, germen și tărâțe) și sunt o sursă bogată de fibre alimentare, micronutrienți, vitamine B, dar și de fitosteroli.

De asemenea, un aport corespunzător de fructe și legume, cel puțin 5 porții pe zi, într-o gamă variată, preferabil proaspete și de sezon[41], reprezintă o sursă importantă de fibre alimentare și alți compuși bioactivi (polifenoli, carotenoizi), cu efect antioxidant, antiinflamator, de ameliorare a sensibilității la insulină și a microbiomului intestinal, contribuind la reducerea riscului de boli cardiovasculare și metabolice, hipertensiune arterială (HTA), bronhopneumopatie cronică obstructivă sau cancer pulmonar.[17] O metaanaliză a arătat reducerea riscului de AVC cu 11% în cazul unui aport de 3-5 porții de fructe și legume pe zi și cu 26% cu 5 porții pe zi, comparativ cu o dietă cu mai puțin de 3 astfel de porții pe zi.[3,44]

40.1.1.3.1. Fibrele alimentare

Sunt componente vegetale rezistente la digestia în intestinul subțire. Ele se clasifică după mai multe criterii, incluzând solubilitatea în apă, vâscozitatea și capacitatea de fermentare. Dintre acestea, fibrele solubile (vâscoase) au dovedit efecte favorabile de reducere a colesterolemiei. Se recomandă un consum zilnic de 30-45 g fibre alimentare din care, o treime, fibre solubile.[2,3,9]

Un aport crescut de fibre promovează starea de sațietate, reduce amplitudinea răspunsului glicemic postprandial după mese bogate în carbohidrați și poate scădea nivelul plasmatic al trigliceridelor.

Fiecare creștere cu 7 g/zi a aportului total de fibre se asociază cu o reducere cu 9% a riscului de BCVA. Fiecare suplimentare cu 10 g/zi a aportului total de fibre determină o reducere a riscului de AVC cu 16% și de DZ tip 2 cu 6%.[3]

40.1.1.3.2. Monozaharidele și dizaharidele

Se recomandă restricționarea *produselor zaharoase* (mono- sau dizaharide), reprezentate de zahărul adăugat în băuturi răcoritoare sau alimente, la sub 10% (preferabil <5%) din NC.[2,3] O mare parte din efectele nocive ale consumului exagerat de zahăr sunt atribuite conținutului acestuia în fructoză. Restricționarea aportului de fructoză se impune în special la persoanele cu hipertrigliceridemie.

40.1.1.3.3. Fructoza

Este un monozaharid, prezent în mod natural în fructe și miere, dar cantitatea cea mai mare de fructoză din alimentație provine din zahărul adăugat (dizaharid alcătuit din glucoză și fructoză, cunoscut și sub denumirea de sucroză), precum și din sucurile concentrate de fructe sau siropuri (siropul de porumb bogat în fructoză, de agave sau de arțar).[45]

Consumul de băuturi îndulcite cu zahăr (aducând un aport crescut de fructoză) se asociază cu un risc excesiv de obezitate, DZ tip 2, steatoză hepatică, BCVA, afecțiuni neoplazice (cancer mamar, pancreatic, prostatic sau colorectal) și deces prematur de orice cauză.[45,46,47] Consumul regulat de băuturi cu zahăr (două porții pe zi, comparativ cu o porție pe lună) a indus un risc cu 35% mai mare de boală coronariană, la femeile din studiul Nurses Health Study.[3,47]

Este important de menționat că digestia și absorbția zaharurilor prezente în mod natural în fructe este mult mai lentă, fructoza derivată din acestea neavând implicații patologice atât de importante. În

schimb, băuturile îndulcite cu zahăr furnizează o cantitate crescută și rapid absorbabilă de fructoză (și glucoză), cu efecte metabolice nefaste.[45]

Fructoza se absoarbe la nivelul lumenului intestinal prin difuziune facilitată, prin intermediul transportorului de glucoză GLUT5 și este metabolizată predominat la nivel hepatic, prin fosforilarea de către ketohexokinaza-C (KHK-C). Spre deosebire de glucoză, metabolizată pe calea glucokinazei (GK), fructoza nu stimulează secreția pancreatică de insulină. Rata de fosforilare a fructozei, prin KHK, nu se află sub controlul reglator al insulinei și este de 10 ori mai mare, comparativ cu fosforilarea glucozei, prin GK.[45] Ingestia crescută de fructoză cu absorbție rapidă (spre deosebire de glucoză) are, astfel, o influență minimă asupra glicemiei și insulinemiei, în schimb stimulează mai puternic lipogeneza hepatică de novo, adipozitatea hepatică și viscerală și producerea de acid uric.[6]

Fructoza stimulează lipogeneza de novo prin activarea factorilor de transcripție SREBP-1c și ChREBP (carbohydrate responsive element-binding protein), care induc creșterea expresiei genelor implicate în lipogeneză, cu sinteză de AG și trigliceride.[10,45,46] Lipogeneza de novo convertește excesul de carbohidrați din alimentație în AG. Sinteza AG pornește de la acetil-CoA, produs din catabolizarea carbohidraților (glicoliză sau fructoliză), dar și din acetatul generat prin fermentarea fructozei de către microflora intestinală.[45] Creșterea producției de AG induce sinteza și secreția de VLDL, în special $VLDL_1$, de dimensiuni mari, bogate în trigliceride, reducerea oxidării AG și acumularea de lipide intrahepatice, cu promovarea steatozei și a insulinorezistenței la nivel hepatic.[46]

Aportul crescut de fructoză se însoțește și de reducerea activității postprandiale a LPL, cu afectarea hidrolizei și clearance-ului lipoproteinelor bogate în trigliceride (VLDL și chilomicroni) și inducerea hipertrigliceridemiei postprandiale. Aceasta se asociază cu un profil proaterogen, determinând creșterea concentrației de sdLDL, mai ușor oxidabile și de remnanți bogați in colesterol. Fructoza poate induce dublarea nivelului de sdLDL, atât à jeun, cât și postprandial, la persoanele cu sindrom metabolic, comparativ cu subiecții fără sindrom metabolic.[46] Prin urmare, aportul excesiv de fructoză poate provoca modificări mai aterogene la cei cu hipertrigliceridemie preexistentă.

40.1.1.4. Recomandări privind proteinele alimentare

Un aport adecvat de proteine alimentare este important pentru asigurarea necesarului de aminoacizi esențiali și menținerea masei musculare, în special la persoanele vârstnice, cu prezervarea masei osoase și reducerea riscului de fracturi.[17]

Proteinele alimentare au origine atât animală (carne, lactate și brânzeturi, pește, ouă), cât și vegetală (leguminoase, soia, nuci, semințe).

Cantitatea totală de proteine alimentare are efect neutru asupra profilului lipidic, în schimb, tipul și calitatea acestor proteine poate face diferența. Proteinele vegetale, în special, față de cele animale, au dovedit beneficii privind ameliorarea parametrilor lipidici, în unele studii clinice.

Studiul OmniHeart a comparat efectele asupra profilului lipidic și tensiunii arteriale, la pacienți cu prehipertensiune sau HTA gradul 1, a trei variante adaptate ale dietei DASH (toate cu conținut redus de AGS, sub 6% din NC): dieta tradițională DASH, cu aport crescut de carbohidrați (glucide 58%, lipide 27% și proteine 15% din NC), o dietă DASH în care 10% din NC provenind din glucide a fost înlocuit cu proteine (jumătate de origine vegetală) și o dietă DASH în care 10% din NC provenind din glucide s-a înlocuit cu AGNS (8% AGMN și 2% AGPN). Toate cele trei modele alimentare au determinat reduceri semnificative ale tensiunii arteriale și ale nivelelor LDLc și non-HDLc, față de alimentația de bază, dar beneficiile au fost mai mari în cazul dietelor îmbogățite cu proteine sau cu AGNS (predominant AGMN). Comparativ cu dieta DASH bogată în carbohidrați, dieta proteică a indus o scădere suplimentară a LDLc cu 3,3 mg/dL, a trigliceridelor cu 15,7 mg/dL și a redus riscul cardiovascular estimat de afectare coronariană la 10 ani (scorul de risc Framingham).[1,48]

Rezultatele unor meta-analize sugerează că substituirea proteinelor animale cu proteine din plante (aproximativ 30 g/zi sau 5% din NC) are potențial de reducere a concentrației LDLc cu 7-9 mg/dL sau cu 4%.[1]

Sursele alimentare de proteine vegetale (nuci, semințe, leguminoase) conțin, în general, și alte componente cu efect favorabil asupra metabolismului lipidic, precum AGNS, fibre alimentare vâscoase sau fitosteroli, au o mai bună digestibilitate și biodisponibilitate și produc o stare de sațietate mai accentuată, cu potențial benefic în controlul ponderal.[34]

În schimb, alimentele bogate în proteine animale au, de obicei, un conținut crescut de AGS (în special carnea roșie și procesată). Consumate excesiv, acestea favorizează insulinorezistența, suprasolicitarea funcției de filtrare glomerulară, creșterea calciurezei și a riscului de litiază renală.[17]

Consumul regulat de nuci se asociază cu reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare, scăderea colesterolemiei totale și a LDLc, ameliorarea funcției endoteliale, cu efect neutru asupra greutății corporale.[41] Există o relație inversă între consumul crescut de nuci și riscul de boală coronariană ischemică, DZ tip 2 sau sindrom metabolic.[41,49]

Un consum regulat de leguminoase (fasole uscată, mazăre, linte, soia) se asociază cu un risc mai mic de cardiopatie ischemică.[41,49]

Ghidurile nutriționale recomandă, pentru populația generală și persoanele cu hipercolesterolemie, HTA sau sindrom metabolic/obezitate, un aport zilnic de nuci de cel puțin 30 g/zi, preferabil în stare crudă și fără adaos de sare.[3,41]

În ceea ce privește aportul de leguminoase, se recomandă consumul unei porții de cel puțin 4 ori pe săptămână.[41]

40.1.1.5. Rolul unor adjuvante dietetice și suplimente alimentare (nutraceutice)

Nutraceuticele sunt substanțe naturale derivate din alimente, în general bine tolerate, care oferă beneficii pentru sănătate, inclusiv prevenirea și tratarea unor afecțiuni. Două dintre cele mai studiate în medicina cardiovasculară sunt drojdia de orez roșu (care conține monacolină K, identică structural cu lovastatina și cu efect de inhibare a HMG-CoA reductazei) și berberina (care inhibă PCSK9 – proprotein convertaza subtilisin/kexina tip 9). Au fost, de asemenea, evaluați și sterolii vegetali, fibrele solubile, probioticele, acizii grași polinesaturați ω-3 și unii polifenoli cu efect antioxidant.[50,51]

Efectele favorabile hipolipemiante apar prin mecanisme multiple: reducerea absorbției intestinale a colesterolului, inhibarea sintezei hepatice și creșterea excreției biliare și intestinale a acestuia. Nutraceuticele reduc LDLc atunci când sunt utilizate singure sau în combinație cu ezetimib sau statine, putând fi de ajutor și în cazul intoleranței la statine.[50] S-a constatat că drojdia de orez roșu reduce LDLc cu până la 25%, comparativ cu placebo, după 1 până la 3 luni.[51]

Cu toate acestea, reducerile LDLc sunt modeste, în comparație cu terapia farmacologică, iar efectul pe termen lung asupra obiectivelor cardiovasculare cu terapia nutraceutică nu a fost încă evaluat științific. Nu există reglementări clare privind compoziția și concentrația de substanță activă din aceste suplimente, putând ridica probleme de siguranță, prin existența unor componente nocive (precum citrinina, cu efect nefrotoxic și cancerigen, în unele preparate de drojdie de orez roșu).[1,2]

Din aceste motive, ghidurile nu recomandă utilizarea de rutină a acestor suplimente nutritive pentru reducerea LDLc, excepție făcând fibrele solubile și fitosterolii.[1,2]

40.1.1.5.1. Fibrele solubile (vâscoase)

Fibrele solubile au vâscozitate crescută și fermentează sub acțiunea microflorei intestinale. Ele includ: pectine (conținute în fructe), gume (din tărâțe de ovăz, orz, leguminoase), mucilagii și au proprietăți gelifiante la nivelul tractului intestinal, captând colesterolul și acizii biliari în intestinul subțire, cu scăderea absorbției/reabsorbției colesterolului. Drept consecință, are loc creșterea expresiei și a numărului de LDLR de la nivelul membranei hepatocitare (*"up-regulation"*), cu amplificarea

captării și eliminării din circulație a lipoproteinelor ce conțin Apo B, rezultând scăderea nivelului LDLc și Apo B.[1]

Fibrele solubile se găsesc în mod natural în ovăz, orz, leguminoase (linte, soia, fasole boabe roșie), semințe de chia, fructe (mere, piersici, pere), legume (sparanghel, varză de Bruxelles, cartofi dulci), dar și în suplimente de fibre funcționale, cu efect laxativ (psyllium și metilceluloze). Studiile au arătat o reducere a nivelului LDLc cu aproximativ 1,1 mg/dL pentru fiecare gram de fibre solubile din consumul zilnic[1], un aport de 5-15 g/zi de fibre solubile scăzând nivelul LDLc cu aproximativ 15-20%.[34]

40.1.1.5.2. Sterolii și stanolii vegetali (fitosterolii)

Fitosterolii sunt compuși derivați din plante, cu similitudine structurală și funcțională cu colesterolul din țesuturile animale. Ei se clasifică în *steroli*, care sunt compuși nesaturați (beta-sitosterol, campesterol, stigmasterol) și *stanoli*, compuși saturați, ce reprezintă doar 10% din totalul fitosterolilor din dietă (sitostanol, compestanol).[52]

Cele mai importante surse alimentare de fitosteroli sunt uleiurile vegetale, nucile, semințele și cerealele integrale.[1]

Fitosterolii reduc nivelul LDLc prin scăderea absorbției intestinale a colesterolului. În lumenul intestinal, colesterolul alimentar, împreună cu AG și trigliceridele hidrolizate, se combină cu sărurile biliare, formând micelii, structuri solubile complexe care facilitează transportul colesterolului către enterocite, unde este absorbit. Fitosterolii intră în competiție dinamică cu colesterolul la formarea acestor micelii, inhibând absorbția colesterolului, care va fi eliminat pe cale intestinală. Pe de altă parte, creșterea conținutului de steroli în enterocit stimulează transportorul ABCG5/G8 care exportă sterolii (inclusiv colesterolul) din enterocit, înapoi în lumenul intestinal. Drept urmare, se produce reducerea conținutului hepatic în colesterol, având drept consecință creșterea numărului de LDLR la suprafața hepatocitelor, cu intensificarea preluării din circulație a lipoproteinelor ce conțin Apo B și reducerea nivelului LDLc și Apo B.[52]

În general, se estimează că un aport de fitosteroli de 2 g/zi ar putea reduce nivelul plasmatic de LDLc cu aproximativ 10%. Având în vedere că o dietă obișnuită asigură un aport de fitosteroli de aproximativ 250-500 mg/zi (mai crescut în dietele vegetariene/vegane), au fost elaborate suplimente și alimente funcționale îmbogățite cu fitosteroli.[1]

EAS recomandă administrarea de alimente funcționale îmbogățite cu fitosteroli, cu un aport de 2 g/zi, pentru reducerea LDLc, la pacienții cu hipercolesterolemie, atât singure, în formele ușoare, cât și ca adjuvant la farmacoterapia hipolipemiantă, dacă obiectivele pentru LDLc nu au fost atinse.[3]

Studiile clinice au arătat eficiența unor doze mai mari de fitosteroli, de până la 3-4 g/zi, în reducerea valorii LDLc, la anumite categorii de pacienți, cu DZ tip 2, sindrom metabolic sau hipercolesterolemie familială.[3,53]

În schimb, administrarea de suplimente și alimente îmbogățite cu fitosteroli este contraindicată la pacienții cu *sitosterolemie*, o afecțiune rară, autozomal recesivă, cauzată de variante genetice bialelice, cu pierdere de funcție, ale ABCG5 sau ABCG8, ducând la alterarea eliminării în lumenul intestinal și hiperabsorbția sterolilor vegetali, cu creșterea marcată a concentrației lor plasmatice și tisulare. Pacienții cu sitosterolemie prezintă valori crescute ale LDLc și dezvoltă xantomatoză și ateroscleroză precoce, având un fenotip similar cu hipercolesterolemia familială. Tratamentul constă în restricționarea aportului de fitosteroli și administrare de ezetimib, determinând reducerea substanțială a nivelului LDLc.[1,54]

40.1.2. Rolul activității fizice în managementul dislipidemiilor

Activitatea fizică (în mod deosebit moderată/intensă) are efecte benefice, de reducere a excesului ponderal, combatere a insulinorezistenței și reducere a incidenței DZ tip 2, precum și a

morbidității și mortalității cardiovasculare și de orice cauză. Recomandările ESC privind activitatea fizică sunt redate în Tabelul 40.1.5.[3,55]

Tabelul 40.1.5. Recomandări privind activitatea fizică[3,55]

Recomandări	**Clasă[a]**	**Nivel[b]**
Se recomandă, pentru adulții de toate vârstele, efectuarea a cel puțin 150 minute/săptămână de exerciții fizice aerobe de intensitate moderată sau 75 minute/săptămână de activitate fizică aerobă intensă sau un echivalent prin combinația acestora, pentru a reduce mortalitatea de orice cauză și morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară.	I	A
O creștere graduală a activității fizice aerobe la 300 minute/săptămână de exerciții de intensitate moderată sau 150 minute/săptămână de exerciții de intensitate crescută sau un echivalent prin combinația acestora, aduce beneficii suplimentare pentru sănătate.	I	A
Se recomandă, pentru adulții care nu pot efectua 150 minute/săptămână de exerciții fizice aerobe de intensitate moderată, să rămână cât mai activi posibil, în funcție de abilitățile și starea lor de sănătate.	I	B
Se recomandă reducerea sedentarismului, prin efectuarea cel puțin a activităților fizice ușoare pe parcursul zilei, pentru reducerea morbidității și a mortalității cardiovasculare și de orice cauză.	I	B
Se recomandă efectuarea de exerciții fizice de rezistență, adițional activității fizice aerobe, cel puțin două zile pe săptămână, pentru reducerea mortalității de orice cauză.	I	B
La persoanele cu obezitate (IMC≥30 kg/m^2 sau circumferința abdominală >80 cm la femei sau >94 cm la bărbați), cu HTA bine controlată sau cu DZ tip 2, se recomandă exerciții de rezistență ≥3 ori pe săptămână, în asociere cu exerciții aerobe de intensitate moderată/crescută (cel puțin 30 minute, 5-7 zile/săptămână), pentru reducerea riscului cardiovascular, reducerea valorilor tensionale, respectiv, ameliorarea sensibilității la insulină.[55]	I	A
Intervențiile asupra stilului de viață, precum educația individuală sau de grup, tehnici de modificare comportamentală, consiliere telefonică, dispozitive de urmărire a activității fizice, ar putea fi luate în considerare pentru creșterea complianței privind participarea la activitățile fizice.	IIa	B

[a] Clasă de recomandare; [b] Nivel de evidență

În mod tradițional, exercițiile fizice sunt clasificate în exerciții de anduranță și exerciții de rezistență (sau de forță).[55]

Antrenamentele de anduranță (precum alergare, mers pe jos în ritm alert, ciclism, înot, gimnastică etc.) se caracterizează prin contracții izotonice repetate ale grupelor musculare scheletice de mari dimensiuni. Ele implică un efort susținut, pe o perioadă mai lungă de timp și au ca scop îmbunătățirea capacității de efort și a celei cardiovasculare și pulmonare.

Exercițiile de rezistență (precum genuflexiuni, flotări, tracțiuni, ridicare de greutăți etc.) se caracterizează prin contracții musculare împotriva unei forțe externe (reprezentată de greutatea corpului, greutăți, benzi elastice sau alte echipamente), având ca efect creșterea forței, masei și rezistenței musculare, dar și îmbunătățirea posturii și flexibilității, a densității osoase și mobilității articulare.[55] În plus, studiile clinice au arătat beneficiile exercițiilor de rezistență, privind ameliorarea sensibilității la insulină la persoanele cu DZ tip 2 sau potențialul de reducere a valorilor tensionale la subiecții cu HTA.[8]

Mai utilă este clasificarea din punct de vedere metabolic, în exerciții fizice aerobe și anaerobe.

Exercițiile aerobe se referă la activitatea fizică ce utilizează oxigenul pentru furnizarea de energie, pe calea glicolizei aerobe. Totodată și β-oxidarea AG poate fi implicată în acest proces. Aceste exerciții implică mișcări ritmice, repetate, ce includ mai multe grupe musculare, pe o durată mai lungă de timp, ducând la creșterea frecvenței cardiace și respiratorii și a consumului energetic (exemple: alergare, ciclism, înot, de intensitate moderată).[55] Există dovezi clare, aduse de o serie de studii observaționale și meta-analize, privind efectul activității fizice aerobe de reducere a riscului de BCVA.[8]

În contrast, exercițiile anaerobe includ antrenamente de intensitate maximă și de scurtă durată, în timpul cărora cantitatea de oxigen din sânge atinge un nivel maxim, iar organismul începe să acceseze depozitele de energie prin glicoliza anaerobă, folosindu-se mai puțin de oxigen, pentru a face față efortului intens (exemple: sprintul, săriturile, antrenamente intermitente de mare intensitate).[55]

Intensitatea exercițiului fizic este parametrul cu cel mai mare impact asupra factorilor de risc cardiovascular, existând o relație inversă între cantitatea de activitate fizică de intensitate moderată/crescută și incidența BCVA sau mortalitatea cardiovasculară.[3,8,55,56] Aceasta se apreciază în termeni absoluți sau relativi.

Intensitatea absolută se referă la cantitatea de energie consumată în timpul efortului fizic și se exprimă în kcal/min sau echivalenți metabolici (MET) care estimează raportul dintre costul de energie al unei activități date și consumul de energie în repaus. Aceasta nu ia în considerare factori individuali, precum greutatea corporală, sexul sau nivelul de pregătire fizică.[3,55]

1 MET este echivalentul ratei metabolice în repaus, în care consumul de oxigen este de 3,5 ml O_2/kg/min sau corespunzător unui consum energetic de 1 kcal/kg/oră.[3,55]

Intensitatea relativă se determină în relație cu efortul maxim (de vârf) al unei persoane, și se exprimă ca procent din consumul maxim de oxigen (%VO_2 max) sau procent din frecvența cardiacă maximă (%FC max) măsurată sau estimată (220-vârsta) sau utilizând evaluarea efortului perceput, pe baza scalei Borg.[3,55]

Tabelul 40.1.6. Clasificarea activității fizice după intensitate (absolută și relativă)[8,55]

Intensitate	**MET**	**%VO_2 max**	**%FC max**	**Scala Borg**	**Calea metabolică**	**Exemple**
Sedentarism	≤1,5					Statul în poziție șezândă, înclinată sau culcată; statul la TV
Ușoară	1,6-2,9	<40	<55	10-11	Aerobă	Mers lent, gătit, activități casnice ușoare
Moderată	3-5,9	40-69	55-74	12-13	Aerobă	Mers pe jos în ritm alert, grădinărit, dans, yoga, aerobic acvatic
Mare	6-8,7	70-85	75-90	14-16	Aerobă + Lactat	Alergare, ciclism >15 km/h, tenis (simplu), ture de înot
Foarte mare	>8,7	>85	>90	17-19	Aerobă + Lactat + Anaerobă	Sprint, sărituri, antrenamente intermitente de mare intensitate (HIIT)

Activitatea fizică de intensitate moderată corespunde cu 3-5,9 MET și se caracterizează prin începerea creșterii frecvenței cardiace și respiratorii, dar fără afectarea semnificativă a vorbirii, cu posibilitatea rostirii unor fraze întregi.[3,55]

Activitatea fizică de intensitate crescută (viguroasă) corespunde cu ≥6 MET și se caracterizează prin creșterea mai importantă a frecvenței cardiace, cu respirație foarte dificilă, interferând cu capacitatea de a purta confortabil o conversație.[3,55]

Comportamentul sedentar presupune un consum energetic ≤1,5 MET, în poziție așezată, înclinată sau culcată.[8]

Este recomandat ca persoanele adulte să efectueze cel puțin 150-300 minute/săptămână de activitate fizică aerobă de intensitate moderată sau 75-150 minute/săptămână de activitate fizică aerobă de intensitate crescută sau un echivalent prin combinația acestora,[3,8,55,56] împărțite în mai multe sesiuni de exerciții pe parcursul săptămânii, preferabil în fiecare zi sau cel puțin 4-5 zile pe săptămână.[55]

Asociat, se recomandă efectuarea de exerciții de rezistență, de intensitate moderată sau crescută, implicând toate grupele musculare majore, cel puțin de 2-3 ori pe săptămână: o varietate de 8-10

exerciții de rezistență diferite, 1-3 seturi de câte 10-15 repetiții, incluzând flexii și extensii ale diferitelor grupe musculare.[3,55,56] Seturile multiple aduc beneficii suplimentare, iar rezistența musculară este mai bine menținută dacă se utilizează intervale de repaus de 3-5 minute față de intervale scurte (<1 minut).[55]

La persoanele vârstnice, sunt recomandate exerciții fizice combinate: aerobe, de întărirea musculaturii (precum cele de rezistență), de flexibilitate și echilibru, pentru prevenirea riscului de cădere.[3]

Activitatea fizică ar trebui încurajată chiar și la pacienții care nu pot efectua exerciții minime. La persoanele sedentare, se recomandă creșterea graduală a nivelului de activitate fizică, având în vedere faptul că și exercițiile de intensitate ușoară, cu durată de până la 15 minute pe zi, pot aduce beneficii pentru sănătate.[3]

La pacienții cu dislipidemie, exercițiul fizic (aerob) favorizează în special reducerea trigliceridelor (cu până la 50%) și creșterea HDLc (cu 5-10%) și, într-o mai mică măsură, scăderea LDLc (cu până la 5%). În plus, se reduce și nivelul de sdLDL.[55] Gradul modificărilor parametrilor lipidici depinde de tipul și intensitatea efortului fizic, nivelul alterărilor lipidice inițiale și fenotipul dislipidemiei.

Intensitatea și durata activității fizice recomandate la persoanele cu dislipidemie sunt chiar mai mari, pentru obținerea de beneficii privind metabolismul lipidic și reducerea riscului cardiovascular; se recomandă 3,5-7 ore pe săptămână de activitate fizică aerobă de intensitate moderată/crescută (alergare, înot, mers pe bicicletă, mers pe jos în ritm alert, gimnastică) sau 30-60 minute de exerciții fizice, în majoritatea zilelor săptămânii.[55] Este importantă evaluarea capacității maximale de efort și a statusului cardiovascular, înainte de recomandarea antrenamentelor de intensitate crescută, în special la pacienții cu hipercolesterolemie familială.

40.1.3. Reducerea greutății corporale

Recomandările ESC privind reducerea în greutate, la persoanele cu suprapondere sau obezitate[3], sunt redate în Tabelul 40.1.7.

Tabelul 40.1.7. Recomandări privind greutatea corporală[3]

Recomandări	Clasă de recomandare	Nivel de evidență
La persoanele cu suprapondere sau obezitate, este recomandată scăderea ponderală, pentru ameliorarea profilului de risc cardiovascular (scăderea tensiunii arteriale, a dislipidemiei și a riscului de DZ tip 2).	I	A
Pentru scăderea ponderală, se recomandă alegerea unui model de alimentație sănătoasă, menținut pe termen lung, care să permită reducerea riscului cardiovascular.	I	A
Chirurgia bariatrică ar trebui luată în considerare la pacienții cu obezitate și risc crescut, la care intervențiile de OSV nu sunt suficiente pentru menținerea scăderii în greutate.	IIa	B

O reducere ponderală clinic semnificativă (5-10% din greutatea inițială), la persoanele cu suprapondere sau obezitate (printr-un program structurat și comprehensiv de OSV, cu echipe medicale multidisciplinare) ameliorează tensiunea arterială, profilul lipidic, controlul glicemic și reduce riscul de apariție a DZ tip 2[1-3,8,57].

Restricția calorică și activitatea fizică sunt componente esențiale ale programului de reducere ponderală.

În general, la persoanele adulte cu obezitate, se recomandă limitarea aportului caloric cu ≥500 kcal/zi, față de nivelul de bază, care se obține, de obicei, cu o dietă între 1200-1500 kcal/zi, la femei și

1500-1800 kcal/zi, la bărbați. Dietele hipocalorice foarte restrictive (<800 kcal/zi) se indică doar în anumite circumstanțe și sub supraveghere medicală strictă.[8]

Există o mare varietate de modele alimentare hipocalorice cu eficiență în scăderea ponderală:

- diete care vizează reducerea riscului de BCVA, precum dieta mediteraneană hipocalorică sau cea vegetariană, adaptate disponibilităților și obiceiurilor alimentare locale;
- modificări ale cantității carbohidraților sau lipidelor din compoziția alimentației: diete cu conținut redus (50-130 g/zi) sau foarte redus (20-49 g/zi) de carbohidrați care au efect cetogen și necesită supraveghere medicală atentă sau diete hipolipidice (aport lipidic <30% din NC);
- diete hiperproteice, pentru prezervarea masei musculare și stimularea sațietății;
- postul intermitent, care alternează perioadele de alimentație cu cele de restricționare a aportului alimentar, pentru anumite perioade de timp specificate.[3,58]

Aceste diete conferă, în general, o scădere ponderală similară, pe termen scurt, dar efectele tind să diminueze după 12 luni.[3,8] Totuși, beneficiile dietei mediteraneene par să persiste în timp.[3,18] Aderența la planul nutrițional pe o perioadă extinsă de timp (și nu componența în macronutrienți a dietei hipocalorice recomandate) este principalul predictor al succesului scăderii ponderale.[1,57,58] Calitatea macronutrienților dintr-o dietă, în schimb, poate influența efectele favorabile asupra profilului lipidic și riscului cardiovascular.[58]

Activitatea fizică este esențială pentru menținerea scăderii ponderale și prevenirea creșterii în greutate.[8,57] Creșterea activității fizice, în special exerciții aerobe, pentru ≥150 minute/săptămână (echivalent cu ≥30 minute/zi, în majoritatea zilelor săptămânii), este recomandată pentru scăderea ponderală inițială. Un nivel mai mare de activitate fizică, aproximativ 300 minute/săptămână, este recomandat pentru menținerea scăderii ponderale și minimizarea riscului de recâștig ponderal după 1 an.[8]

Scăderea în greutate implică, de obicei, atât pierderea de țesut adipos, cât și de masă musculară, apreciindu-se că aproximativ 25% din deficitul ponderal este atribuit pierderii de masă musculară.[59] Includerea exercițiilor fizice de rezistență în programul de control ponderal și asigurarea unui aport proteic adecvat pot atenua acest efect.[1,57]

Intervențiile de OSV reușesc o reducere ponderală de 5-10% din greutatea inițială pe termen scurt (≤6 luni) și intermediar (6-12 luni), în schimb, pe perioade mai lungi de un an, se constată tendința unui recâștig ponderal în medie, cu 1-2 kg/an.[8,58]

Scăderea în greutate, la persoanele cu suprapondere sau obezitate, se însoțește, de obicei, de ameliorarea tuturor parametrilor lipidici (scăderea trigliceridelor și a LDLc și creșterea HDLc), dar efectele favorabile depind de menținerea în timp a deficitului ponderal.[8,58] Recâștigul ponderal aduce modificări în compoziția corporală, care pot avea impact negativ asupra profilului lipidic.[8]

Pe de altă parte, o serie de meta-analize au arătat că dietele hipocalorice recomandate pentru scăderea în greutate, în funcție de compoziția lor în macronutrienți, pot influența diferit lipidele plasmatice, chiar dacă induc reduceri ponderale similare:

- dietele cu conțin scăzut sau foarte scăzut de carbohidrați reduc predominant trigliceridele serice;
- dietele hipolipidice reduc mai eficient nivelul LDLc, dar, dacă restricția lipidică este marcată, se reduce și HDLc;
- dietele cu conținut lipidic crescut măresc concentrația HDLc, dar, în funcție de cantitatea de AGS și/sau AGNS trans, pot crește nivelul LDLc;
- dietele cu conținut crescut de glucide tind să crească nivelul trigliceridelor serice;
- dietele bogate în fibre solubile și fitosteroli reduc nivelul LDLc.[58]

Prin urmare, modelele alimentare cu conținut redus sau foarte redus de glucide și bogat în lipide influențează predominant nivelul plasmatic al trigliceridelor (care scade semnificativ), și al HDLc (care

crește), pe când dietele hipolipidice și bogate în carbohidrați (în special cu aport crescut de fibre și evitarea glucidelor rafinate și cu absorbție rapidă) scad predominant concentrația LDLc. Dietele hiperproteice nu par să influențeze semnificativ parametrii lipidici.[58]

40.1.4. Restricția consumului de alcool

Consumul curent de alcool este definit ca aportul uneia sau mai multor băuturi alcoolice în ultimele 12 luni.[60] Conform OMS, o doză standard sau 1 unitate de alcool conține aproximativ 10 g etanol (existând variații, între 8-14 g, în funcție de țară).[3,61]

În mod practic, conținutul de etanol dintr-o băutură se calculează în funcție de cantitatea de băutură alcoolică ingerată și factorul de conversie a etanolului, adică proporția din volumul total de băutură care este alcool. Factorul de conversie a etanolului diferă în funcție de băutură: aproximativ 4-5% pentru bere, 12-14% pentru vin și 40-60% pentru băuturile spirtoase distilate.[62] Astfel, conținutul de etanol pentru o sticlă de bere de 500 ml, spre exemplu, poate fi calculat ca 500 ml x 0,04 = 20 ml de etanol, echivalent cu 16 g etanol (1 ml etanol corespunde cu 0,79 g).

O unitate de alcool (10-12 g) este conținută în 280-330 ml bere, 150-180 ml șampanie, 60-80 ml lichior, 30-40 ml whisky sau băutură spirtoasă foarte tare, respectiv, în 100-120 ml vin roșu.[62]

2020-2025 Dietary Guidelines for Americans recomandă ca persoanele care nu consumă alcool să nu înceapă acest obicei, pentru niciun motiv, iar dacă adulții aleg consumul de băuturi alcoolice, acesta să fie limitat la maxim 2 unități standard (20 g etanol)/zi pentru bărbați și o unitate standard (10 g etanol)/zi pentru femei. Ingestia de alcool trebuie evitată la femeile însărcinate și în perioada de alăptare, la persoanele cu afecțiuni medicale ce pot fi agravate prin consumul de etanol sau având medicație ce interacționează cu acesta.[63]

Conform Ghidului ESC de prevenție a bolilor cardiovasculare din 2021, limita superioară de siguranță a consumului de băuturi alcoolice este de aproximativ 100 g alcool pur pe săptămână, atât la bărbați, cât și la femei, un consum peste această valoare fiind asociat cu scăderea speranței de viață.[3]

Ghidul ESC/EAS din 2019 pentru managementul dislipidemiilor recomandă limitarea consumului la ≤10 g etanol (1 unitate standard)/zi, atât la bărbați, cât și la femei și abstinența la persoanele cu hipertrigliceridemie, la care etanolul poate agrava perturbările lipidice și precipita pancreatita acută.[2]

Efectele negative ale alcoolului asupra stării de sănătate variază în funcție de o serie de factori: diferențele de gen, variabilitatea interindividuală, tipul băuturii alcoolice (fermentată sau distilată), cantitatea (scăzută, moderată, crescută), modul de consum (ocazional, zilnic, excesiv), precum și factori socio-economici.[63] Femeile sunt mai sensibile la efectele toxice ale alcoolului, ca urmare a ratei de metabolizare mai reduse a acestuia, comparativ cu bărbații. Factorii genetici joacă un rol important în variabilitatea interindividuală.[63]

Criteriile de risc pentru consumul de alcool pentru o singură zi, conform OMS, sunt redate în Tabelul 40.1.8.[62]

Tabelul 40.1.8. Categoriile de risc pentru consumul de alcool într-o singură zi

Categorie de risc	**Bărbați (g etanol)**	**Femei (g etanol)**
Risc scăzut	< 40 g	< 20 g
Risc mediu	41-60 g	21-40 g
Risc crescut	61-100 g	41-60 g
Risc foarte crescut	> 100 g	> 60 g

Consumul excesiv de alcool, pe termen lung, are numeroase efecte nefavorabile: crește valorile tensionale și riscul de aritmii, cardiomiopatie, AVC, pancreatită acută, afectare hepatică (steatohepatită, ciroză hepatică) și neoplazii (cancer de sân, colorectal, hepatic, pancreatic etc.).[63,64]

În ceea ce privește parametrii lipidici, consumul moderat de etanol crește concentrația HDLc și Apo A-I, într-o manieră dependentă de doză (o mărire cu 0,133 mg/dL a nivelului HDLc și cu 0,294 mg/dL a nivelului Apo A-I, pentru fiecare gram de alcool ingerat), posibil prin creșterea activității LCAT și inhibarea CETP, cu favorizarea transportului revers al colesterolului.[64]

Un consum excesiv de alcool (de obicei >60 g/zi) se asociază cu creșterea concentrației trigliceridelor serice, de asemenea, dependentă de doză (o mărire cu 0,19 mg/dL pentru fiecare gram de alcool ingerat), prin inhibarea acută a activității LPL și producție marcată de particule VLDL de dimensiuni mari.[63,64]

Câteva studii epidemiologice și meta-analize au arătat existența unei relații ″în forma literei J″ între cantitatea de alcool consumată și mortalitatea generală sau riscul coronarian, sugerând un interval de consum redus, între o porție/săptămână și o porție/zi, cu potențial favorabil.[6,64]

Posibila protecție cardiovasculară, asigurată de consumul redus până la moderat de alcool, a fost explicată parțial, pe de o parte, prin efectul de creștere a nivelului HDLc și, pe de altă parte, prin conținutul bogat în polifenoli (resveratrol, quercetină, catechine și alte flavonoide), cu efect antioxidant, antiinflamator, antitrombotic și antiagregant plachetar, al unor băuturi alcoolice, în special, vinul roșu.[63,64,65]

Totuși, consumul de etanol nu poate fi recomandat pentru prevenția BCVA, iar persoanele abstinente nu ar trebui, sub niciun motiv, încurajate să consume băuturi alcoolice, chiar în cantități reduse. Persoanele adulte care preferă consumul de alcool și nu au contraindicații, ar trebui să-l limiteze la un nivel cel mult moderat.[3]

40.1.5. Renunțarea la fumat

Fumatul este o cauză majoră de morbiditate și mortalitate la nivel mondial, contribuind semnificativ la declanșarea de BCVA (infarct miocardic, AVC, boală arterială periferică), boli respiratorii (bronhopneumopatie cronică obstructivă, emfizem pulmonar) și cancere cu diverse localizări (pulmonar, laringian, esofagian, gastric, pancreatic, de vezică urinară etc.).

Tabelul 40.1.9. Recomandările ESC privind strategiile de abandonare a fumatului[3]

Recomandări	Clasă de recomandare	Nivel de evidență
Fumatul tuturor produselor din tutun trebuie întrerupt, fiind o cauză majoră și independentă pentru BCVA.	I	A
La fumători, ar trebui luată în considerare oferirea de sprijin pentru întreruperea fumatului, cu terapie medicamentoasă de substituție a nicotinei, vareniclină și/sau bupropionă.	IIa	B
Întreruperea fumatului este recomandată, indiferent de riscul de creștere în greutate, beneficiile opririi fumatului asupra BCVA depășind riscurile conferite de excesul ponderal.	I	A

Oprirea fumatului constituie o măsură non-farmacologică cu rol cert în reducerea incidenței BCVA și a ratei de mortalitate cardiovasculară și generală, cu beneficii semnificative pentru sănătate, la orice vârstă, și trebuie încurajată la toți fumătorii.[2,3,66] Fumatul pasiv ar trebui, de asemenea, evitat. Speranța de viață câștigată prin renunțarea la fumat este cu atât mai mare cu cât intervenția este mai precoce și este susținută în timp.

Întreruperea fumatului se poate însoți de o creștere în greutate, cu aproximativ 5 kg, dar beneficiile asupra stării de sănătate conferite de renunțarea la tutun depășesc riscurile date de surplusul ponderal.[67] Aceste beneficii includ:

- creșterea rapidă și semnificativă a nivelului HDLc și a dimensiunilor particulelor HDL, indiferent de intensitatea anterioară a fumatului;
- reducerea markerilor inflamatori și de hipercoagulabilitate;
- reducerea dezvoltării și încetinirea progresiei aterosclerozei subclinice;
- reducerea semnificativă a riscului de boală coronariană, mai accentuată în primii 1-2 ani după oprirea fumatului, urmată ulterior de un declin mai lent și ajungând să egaleze riscul la nefumători după 15 ani de abstinență;
- reducerea riscului de AVC, fibrilație atrială, moarte subită, insuficiență cardiacă, trombembolism pulmonar, boală arterială periferică, afecțiuni respiratorii;
- reducerea incidenței diferitelor forme de cancer: riscului de a dezvolta cancer bucal, faringian sau laringian se reduce la jumătate după 5-10 ani de întrerupere a fumatului și ajunge să egaleze riscul la nefumători după 20 de ani; riscul de cancer pulmonar se reduce la jumătate (față de riscul la cei ce continuă să fumeze) după 10 ani de abstinență.[66,68]

Eșecul încercărilor de abandonare a fumatului este frecvent în practica clinică, având în vedere dependența de nicotină. La toți fumătorii și în special la persoanele motivate să renunțe la fumat, sunt indicate intervenții intensive și complexe de ajutor, incluzând, alături de consilierea cognitiv-comportamentală, diverse programe de suport pentru pacienți și terapia farmacologică.[66,68] Tratamentul medicamentos utilizat pentru renunțarea la fumat ameliorează efectele sevrajului nicotinic și crește șansa prelungirii abstinenței tabagice pe termen lung. Acesta include: *terapia de substituire a nicotinei* (gumă de mestecat, plasturi transdermici, spray-uri nazale sau inhalatorii sau tablete sublinguale cu nicotină), *vareniclina* (agonist parțial și antagonist al receptorilor nicotinici din creier, în prezența nicotinei) sau *bupropiona* (antidepresiv ce acționează prin inhibiția recaptării dopaminei și norepinefrinei la nivelul sinapselor neuronale, cu creșterea nivelului acestor neurotransmițători în creier și blocarea receptorilor nicotinici acetilcolinergici).[3,69]

Sumarizarea intervențiilor de OSV, recomandate pentru reducerea LDLc, reducerea trigliceridelor, respectiv, creșterea HDLc, adaptate după Ghidul ESC/EAS de management al dislipidemiilor[2] este prezentată în Tabelul 40.1.10.

Tabelul 40.1.10. Impactul intervențiilor de OSV asupra parametrilor lipidici[2]

	Magnitudinea efectului	**Nivel de evidență**
Intervenții de OSV pentru reducerea LDLc		
Reducerea aportului AGNS trans (< 1% din NC zilnic, chiar 0)	++	A
Reducerea aportului AGS (< 7% din NC zilnic)	++	A
Creșterea aportului de fibre alimentare solubile (5-10 g/zi)	++	A
Utilizarea alimentelor funcționale îmbogățite cu fitosteroli (2 g/zi)	++	A
Reducerea greutății corporale excesive (cu 5-10%)	++	A
Scăderea aportului colesterolului alimentar (< 200 mg/zi)	+	B
Creșterea activității fizice cotidiene	+	B
Intervenții de OSV pentru reducerea trigliceridelor		
Reducerea greutății corporale excesive (cu 5-10%)	+	A
Interzicerea consumului de alcool	+++	A
Creșterea activității fizice cotidene	++	A
Scăderea cantității totale de carbohidrați din alimentație	++	A
Utilizarea de suplimente cu AGPN ω-3 (2-4 g/zi)	++	A
Reducerea consumului de mono- și dizaharide	++	B

Înlocuirea AGS cu AGMN sau AGPN	+	B
Intervenții de OSV pentru creșterea HDLc		
Reducerea AGNS trans (< 1% din NC zilnic, chiar 0)	++	A
Creșterea activității fizice cotidiene	+++	A
Reducerea greutății corporale excesive (cu 5-10%)	++	A
Reducerea carbohidraţilor (în special mono- și dizaharide) şi înlocuirea lor cu AGNS	++	A
Consum moderat de alcool	++	B
Renunțarea la fumat	+	B

Bibliografie:

1. Kirkpatrick CF, Sikand G, Petersen KS, et al. Nutrition interventions for adults with dyslipidemia: A Clinical Perspective from the National Lipid Association. J Clin Lipidol. 2023;17(4):428-451.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020; 41(1):111–188.
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227–3337.
4. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, et al. Life's Essential 8: Updating and Enhancing the American Heart Association's Construct of Cardiovascular Health: A Presidential Advisory from the American Heart Association. Circulation. 2022;146(5): e18–e43.
5. Berisha H, Hattab R, Comi L, Giglione C, Migliaccio S, Magni P. Nutrition and lifestyle interventions in managing dyslipidemia and cardiometabolic risk. Nutrients. 2025;17,776.
6. Mozzafarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity – a comprehensive review. Circulation. 2016; 133(2):187-225.
7. Eckel RH et al. AHA/ACC Guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;63(25 PtB):2960–2984.
8. Arnett DK, Blumenthal RS, Ambert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;140:e595-e646.
9. Lichtenstein AH, Appel LJ, Vadiveloo M, Kris-Etherton PM, et al. 2021 Dietary guidance to improve cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2021;144:e472-e487.
10. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation. 2011;123(20):2292–2333.
11. Virani SS, Morris PB, Agarwala A, et al. 2021 ACC expert consensus decision pathway on the management of ASCVD risk reduction in patients with persistent hypertriglyceridemia: a report of the American College of Cardiology Solution set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2021;78:960-993.
12. Schleh MW, Ryan BJ, Ahn C, Ludzki AC, Varshney P, Gillen JB, et al. Metabolic dysfunction in obesity is related to impaired suppression of fatty acid release from adipose tissue by insulin. Obesity (Silver-Spring). 2023;31(5):1347–1361.
13. Chait A, Eckel RH. The chylomicronemia syndrome is most often multifactorial: a narrative review of causes and treatment. Ann Intern Med. 2019;170(9):626–634.
14. Williams L, Rhodes KS, Karmally W, Welstead LA, Alexander L, Sutton L, et al. Familial chylomicronemia syndrome: bringing to life dietary recommendations throughout the life span. J Clin Lipidol. 2018;12(4):908–919.

15. Gardner CD, Vadiveloo MK, Petersen KS, et al. Popular dietary patterns: alignment with American Heart Association 2021 Dietary Guidance: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation. 2023;147(22):1715–1730.
16. Agarwala A, Petersen KS, Jafari F, Kris-Etherton PM. Dietary management of dyslipidemia and the impact of dietary patterns on lipid disorders. Prog Cardiovasc Dis.2022; 75: 49-58.
17. Cena H, Calder PC. Defining a healthy diet: Evidence for the role of contemporany dietary patterns in health and disease. Nutrients. 2020; 12, 334.
18. Dinu, M, Pagliai, G, Casini, A; Sofi, F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials.Eur Journal of Clinical Nutrition.72(1):30–43.
19. UNESCO. Representative list of the intangible cultural heritage of humanity. Paris (2010). Available at https://ich.unesco.org/doc/src/17331-EN.pdf
20. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. Public Health Nutr. 2011;14:2274-2284.
21. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, for the PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. N Engl J Med. 2018;378:e34.
22. Christensen JJ, Arnesen EK, Rundbald A, Telle-Hansen VH, et al. Dietary fat quality, plasma atherogenic lipoproteins, and atherosclerotic cardiovascular disease: An overview of the rationale for dietary recommendations for fat intake. Atherosclerosis 389(2024)117433 https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.117433.
23. Food and Agriculture Organization of the United Nation (FAO). Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an expert consultation. FAO Food and nutrition paper # 91. Rome, 2010.
24. Liu AG, Ford NA, Hu FB, Zelman KM, Mozaffarian D, Kris-Etherton PM. A healthy approach to dietary fats: understanding the science and taking action to reduce consumer confusion. Nutrition Journal. 2017; 16:53.
25. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, et al. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. Circulation. 2017; 136(3): e1-e23.
26. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in adults. Can J Cardiol. 2021;37(8):1129–1150.
27. Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, Shai I, Tuttle KR, Estruch R, Briel M. Meta-analysis comparing mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. The American Journal of Medicine. 2011;124:841-851.
28. Panickar KS, Bhathena SJ. Chapter 18. Control of fatty acid intake and the role of essential fatty acids incognitive function and neurological disorders. In: Montmayeur JP. Fat detection: taste, texture, and postingestive effects. CRC Press/Taylor & Francis, 2010.
29. Santos RD, Gagliardi AC, Xavier HT, Magnoni CD, Cassani R, Lottenberg AM, et al. First guidelines on fat consumption and cardiovascular health. Arq Bras Cardiol. 2013;100(1Suppl 3):1-40.
30. Volk BM, Kunces LJ, Freidenreich DJ, Kupchak BR, Saenz C, Artistizabal JC, Fernandez ML, et al. Effects of step-wise increases in dietary carbohydrate on circulating saturated fatty acids and palmitoleic acid in adults with metabolic syndrome. PLoS One. 2014;9:e113605. doi:10.1371/journal.pone.0113605.
31. Fernandez ML, West KL. Mechanisms by witch dietary fatty acids modulate plasma lipids. J Nutr. 2005;135:2075-2078.

32. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH. Effects of dietary fats on blood lipids: a review of direct comparison trials.Open Heart 2018; 5:e000871.doi:10.1136/openhrt-2018-000871.
33. Briggs MA, Petersen KS, Kris-Etherton PM. Saturated fatty acids and cardiovascular disease: replacements for saturated fat to reduce cardiovascular risk. Healthcare. 2017;5,29. doi:10.3390/healthcare5020029.
34. Barbosa Rosa CdO, Dos Santos CA, Leite JIA, Caldas APS, Bressan J. Impact of nutrients and food components on dyslipidemia: what is the evidence. Adv Nutr. 2015;6:703-711.
35. Gillingham LG, Harris-Janz S, Jones PJ. Dietary monounsaturated fatty acids are protective against metabolic syndrome and cardiovascular disease risk factors. Lipids. 2011;46:209-228.
36. Kris-Etherton P, Fleming J, Harris WS. The debate about n-6 polyunsaturated fatty acid recommendations for cardiovascular health. J Am Diet Assoc. 2010;110(2): 201-204.
37. Berberich AJ, Hegele RA. A modern approach to dyslipidemia. Endocr Rev 2022; 43: 611-653.
38. Barona J, Fernandez L. Dietary cholesterol affects plasma lipid levels, the intravascular proccesing of lipoproteins and reverse cholesterol transport without increasing the risk for heart disease. Nutrients. 2012;4:1015-1025.
39. Soliman GA. Dietary cholesterol and the lack of evidence in cardiovascular disease. Nutrients. 2018;10,780.doi:10.3390/nu10060780.
40. Antoni R. Dietary saturated fat and cholesterol: cracking the myths around eggs and cardiovascular disease. J Nutr Science. 2023;12,e97:1-6.
41. Pascual V, Diaz JL, Nunez-Cortes JM, Perez-Martinez PP. Nutritional recommandation in the prevention and treatment of atherogenic dyslipidemia. Aterosclerosis. 2023;35:155-163.
42. Carson JA, Lichtenstein AH, Anderson CAM, Appel LJ. Dietary Cholesterol and Cardiovascular Risk: A Science Advisory From the American Heart Association. Circulation. 2020; 141(3): e39-e53.
43. Siri-Tarino PW, et al. Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease.Am J Clin Nutr. 2010;91(3):502-509.
44. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. Lancet 2006;367:320-326.
45. Geidl-Flueck B, Gerber A. Fructose drives de novo lipogenesis affecting metabolic health. J Endocrinol. 2023;257, e220270.
46. Dekker MJ, Su Q, Baker C, Rutledge AC, Adeli K. Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistane, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome. Am J Physiol Endocrinol Metab 2010;299:E685-E694.
47. Mullee A, Romaguera D, Pearson-Stuttard J, Viallon V, Stepien M, Freisling Het al. Association Between Soft Drink Consumption and Mortality in 10 European Countries. JAMA Intern Med 2019;179:1479-1490.
48. Appel Lk, Sacks FM, Carey VJ, Obarzanek E, Swain JF, et al. Effects of protein, monounsaturated fat and carbohydrate intake on blood presure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. JAMA. 2005;294(19):2455-2464.
49. Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, Mozaffarian D. Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 2014;100:278-288.
50. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, et al. Lipid lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an international lipid expert panel. Arch Med Sci 2017; 13(5):965–1005.doi:10.5114/aoms.2017.69326.
51. Cheung B, Sikand G, Dineen EH, Malik A, El-Farra AB. Lipid- lowering nutraceuticals for an integrative approach to dyslipidemia. J Clin Med 2023; 12, 3414. doi.org/ao.3390/jcm 12103414.

52. Ogbe RJ, Ochalefu DO, Mafulul SG, Olaniru OB. A reviw on dietary phytosterols: Their occurrence, metabolism and health benefits. Asian J Plant Sci Res 2015; 5(4):10-21.
53. Wei T, Liu J, Zhang D, Wang X, Li G, Ma R, Chen G, Lin X, Guo X. The relationship between nutrition and atherosclerosis. Fron Bioeng Biotechnol. 2021; 9: 635504.doi: 10.3389/fbioe.2021.635504.
54. Rocha VZ, Tada MT, Chacra APM, Hiroshi M, Mizuta MH. Update on sitosterolemia and atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep 2023;25:181-187.
55. Pellicia A, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. Eur Heart J. 2021;42:17–96.
56. Barone Gibbs B, Hivert M-F, Jerome GJ, et al. Physical activity as a critical component of first-line treatment for elevated blood pressure or cholesterol: who, what, and how: A Scientific Statement from the American Heart Association. Hypertension 2021;78: e26-e37.
57. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of patients with obesity. Endocr Pract.2016;22(Suppl 3):1-203.
58. Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, el al. Obesity and dyslipidemia [Internet]. Endotext. NCBI Bookshelf. Accessed June 19, 2023.
59. Heymsfield SB, Gonzalez MC, Shen W, Redman L, Thomas D. Weight loss composition is one-fourth fat-free mass: a critical review and critique of this widely cited rule. Obes Rev. 2014;15(4):310-321.
60. Ford, E.S.; Bergmann, M.M.; Boeing, et al. Healthy lifestyle behaviors and all-cause mortality among adults in the United States. Prev. Med. 2012, 55, 23–27.
61. Babor TF, Higgins-Biddle JC. Brief Intervention: For Hazardous and Harmful Drinking. A manual for use in primary care. World Health Organization. Department of Mental Health and Substance Dependence. Available online:
62. http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_MSD_MSB_01.6b.pdf?ua=1%20.
63. WHO/MSD/MSB/00.4. Department of Mental Health and Substance Dependence Noncommunicable Diseases and Mental Health Cluster World Health Organization. International Guide for Monitoring Alcohol Consumption and Related Harm. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/66529/WHO_MSD_MSB_00.4.pdf?sequence=1.
64. Minzer S, Losno RA, Casas R. The effect of alcohol on cardiovascular risk factors: is there new information? Nutrients 2020;12,912.
65. Poli A, Marangoni F, Avogaro A, Barba G, Bellentani S, et al. Moderate alcohol use and health: A consensus document. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2013;23:487-504.
66. Lippi, G.; Franchini, M.; Favaloro, E.J.; Targher, G. Moderate red wine consumption and cardiovascular disease risk: Beyond the French Paradox. Semin. Thromb. Hemost. 2010;36:59-70.
67. American Cancer Society. How to Quit Using Tobacco [Internet]. cancer.org | 1.800.227.2345.
68. Hu Y, Zong G, Liu G, Wang M, Rosner B, Pan A, Willett WC, Manson JE, Hu FB, Sun Q. Smoking cessation, weight change, type 2 diabetes, and mortality. N Engl J Med 2018;379:623-632.
69. US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smoking and Tobacco Use: Benefits of Quitting. 2020. Accessed at https://www.cdc.gov/tobacco/about/benefits-ofquitting.html on August 21, 2024.
70. European Network for Smoking and Tobacco Prevention (ENSP). 2025 Guidelines for treating tobacco & nicotine dependence: The authoritative guide to a comprehensive understanding of the implications and implementation of treatments and strategies to treat tobacco and nicotine dependence (4th edition) February 2025.

Capitolul 40.2. Terapia cu statine

Laura Gaiță

Statinele reprezintă una dintre terapiile-cheie în managementul dislipidemiilor și în reducerea riscului de evenimente cardiovasculare, prin efectele asupra biosintezei colesterolului și prin efectele benefice pleiotrope asupra disfuncției endoteliale, inflamației și plăcii de aterom.

Această clasă terapeutică a fost dezvoltată în anii 1970, inițial dintr-un izolat de fungi cu rol de inhibitor competitiv de *3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzimă A reductază* (HMG-CoA reductază), modificat ulterior pentru o mai bună toleranță și eficacitate. Prima statină utilizată în practica clinică a fost lovastatina, urmată de dezvoltarea altor preparate precum simvastatina și pravastatina (semi-sintetice), fluvastatina, pitavastatina, cerivastatina, atorvastatina și rosuvastatina (sintetice).[1,2]

Prin impactul lor favorabil în prevenția cardiovasculară primară și secundară, dovedit în numeroase studii clinice randomizate și meta-analize și prin raportul risc-beneficiu mult în favoarea beneficiilor, statinele au devenit prima linie terapeutică în managementul hipercolesterolemiilor și, totodată, în reducerea riscului de evenimente cardiovasculare.[3]

40.2.1. Mecanism de acțiune

Statinele inhibă competitiv HMG-CoA reductaza prin legarea de situsul activ al enzimei și inducerea unei schimbări în conformația acesteia, cu reducerea consecutivă a activității sale. HMG-CoA reductaza este responsabilă de conversia hepatocitară a HMG-CoA în acid mevalonic, o etapă limitativă esențială în biosinteza colesterolului și, astfel, prin inhibiția sa, statinele inhibă biosinteza colesterolului. Reducerea concentrației intrahepatocitare a colesterolului stimulează, prin up-regulation, transcripția receptorului de LDL, cu creșterea expresiei receptorului pe suprafața celulară și creșterea numărului de particule captate – practic, cu creșterea catabolismului acestor particule – și reducerea concentrației particulelor LDL și a precursorilor acestora din sânge.

Un alt mecanism care ar putea explica scăderea nivelului LDLc la pacienții cu HF homozigotă fără receptori LDL funcționali tratați cu statine este reprezentat de reducerea formării și secreției hepatocitare de particule de VLDL.

Locul de acțiune al statinelor în biosinteza colesterolului este prezentat în Figura 40.2.1.[4-6]

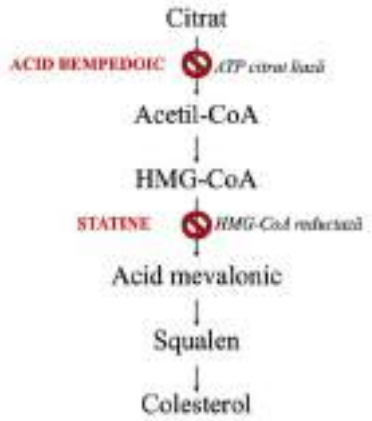


Figura 40.2.1. Biosinteza hepatică a colesterolului și locul de acțiune al statinelor

40.2.2. Farmacocinetică

În ceea ce privește proprietățile statinelor, atorvastatina, simvastatina, fluvastatina și lovastatina sunt relativ lipofile, pe când rosuvastatina, pravastatina și pitavastatina sunt mai hidrofile.

Statinele sunt rapid absorbite în urma administrării lor pe cale orală și ating peakul plasmatic al concentrației în aproximativ 4 ore. Aceste preparate, în urma absorbției, ajung la nivelul venei porte și sunt, în mare parte, preluate și metabolizate în primul pasaj hepatic, cu reducerea cantității care va pătrunde în circulația sistemică și, astfel, cu biodisponibilitate sistemică redusă.

Majoritatea statinelor, care în prezent sunt mai rar utilizate în practică, au un timp de înjumătățire scăzut, de cel mult 3 ore, așadar, în contextul în care sinteza hepatică de colesterol este cea mai crescută în timpul nopții, se recomanda ca acestea să se administreze seara. Spre deosebire de acestea, atorvastatina și, în special, rosuvastatina, au un timp de înjumătățire mai îndelungat și se pot administra în orice moment al zilei.[7]

Statinele sunt metabolizate, în principal, de familia de enzime a citocromului P450 (CYP450), deși unele dintre ele precum rosuvastatina, pravastatina sau pitavastatina, cele hidrofile, nu parcurg în mod semnificativ căi metabolice legate de acesta. Este totodată cunoscut faptul că statinele metabolizate de CYP450, în special izoforma CYP3A4, produc mai frecvent simptome musculare prin interacțiunile medicament-medicament rezultate din implicarea acestui citocrom în farmacocinetica unui număr crescut de clase terapeutice.

În ceea ce privește modalitatea de eliminare, principala cale pentru statinele lipofile este cea biliară, după metabolizarea lor hepatică, în timp ce statinele hidrofile se elimină mai ales la nivel renal.[6,7]

40.2.3. Efectele tratamentului cu statine

Statinele reduc în mod semnificativ nivelul LDLc, efect dependent de preparatul folosit și de doza acestuia, prin mecanismele prezentate anterior.

Tratamentul de *intensitate crescută* contribuie la *reducerea LDLc cu peste 50%,* cel *moderat* cu *aproximativ 30-50%,* iar cel de *intensitate scăzută*, cu mai *puțin de 30%.* Un răspuns mai redus decât cel estimat la tratamentul cu statine a fost asociat cu aderența scăzută la acest tratament, dar și cu variațiile interindividuale. Legătura dintre dozajul, în funcție de tipul de statină și intensitatea tratamentului cu statine este prezentată în Tabelul 40.2.1.[8,9]

Totodată, această clasă terapeutică reduce cu aproximativ *10-20% nivelul trigliceridelor* serice, cel mai probabil într-o măsură dependentă de nivelul lor inițial și contribuie la reducerea importantă a non-HDLc, inclusiv prin reducerea secreției hepatocitare de VLDL cu reducerea particulelor bogate în trigliceride.

Nu în ultimul rând, statinele *cresc* ușor nivelul *HDLc* și ale *Apo A-I*, prin mecanisme necunoscute în prezent, posibil cu implicarea inhibiției proteinei de transfer a esterilor de colesterol (CETP). Cu toate aceastea, deși sunt cunoscute pentru ameliorarea profilului lipidic din dislipidemia aterogenă, statinele nu au un efect semnificativ asupra lipoproteinei (a) căreia, aparent, îi cresc ușor nivelul.[9,10]

Tabelul 40.2.1. Intensitatea tratamentului cu statine în funcție de moleculă și dozaj

Intensitate crescută	**Intensitate moderată**	**Intensitate scăzută**
Administrarea zilnică reduce LDLc cu >50%	*Administrarea zilnică reduce LDLc cu aproximativ 30-50%*	*Administrarea zilnică reduce LDLc cu <30%*
Rosuvastatină 20-40 mg **Atorvastatină 40-80 mg**	**Rosuvastatină 5-10 mg** **Atorvastatină 10-20 mg** Simvastatină 20-40 mg Pravastatină 40-80 mg	Simvastatină 10 mg Pravastatină 10-20 mg Lovastatină 20 mg Fluvastatină 20-40 mg

	Lovastatină 40 mg Fluvastatină XL 80 mg Fluvastatină 40 mg 2x/zi Pitavastatină 2-4 mg	

Alături de efectele asupra profilului lipidic, statinele au efecte benefice *pleiotrope*, dovedite în numeroase studii *in vitro* și *in vivo,* cu un puternic impact în prevenția cardiovasculară, precum efectele antiinflamatoare, imunomodulatoare, antioxidante, antitrombotice, antiaterosclerotice și de stabilizare a plăcii de aterom, efecte prezentate în Figura 40.2.2 și Figura 40.2.3.[9]

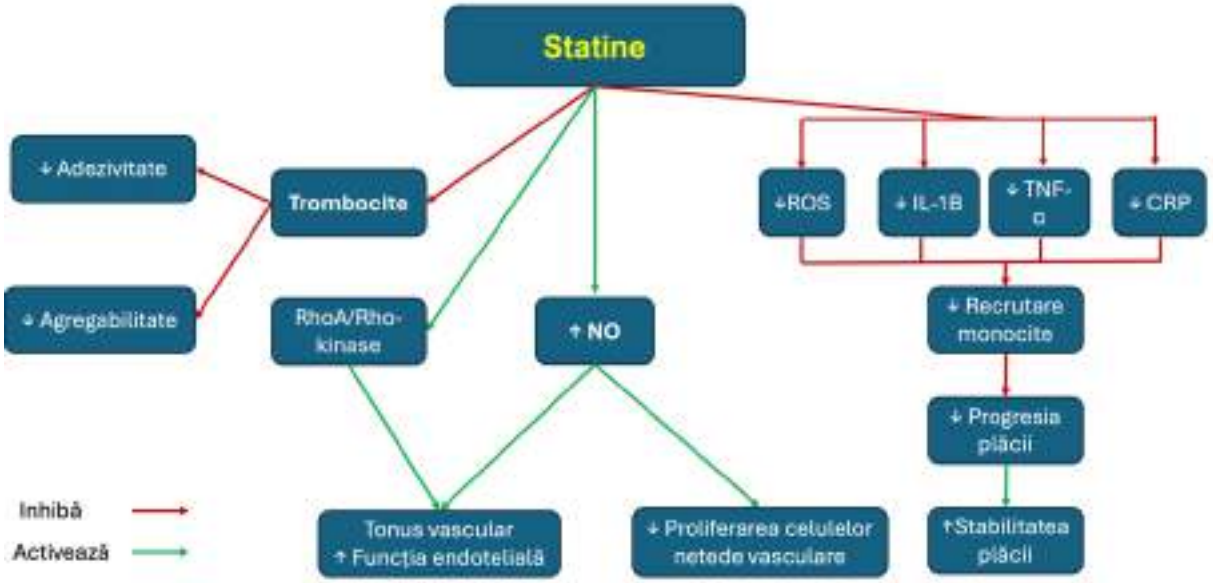


Figura 40.2.2. Efectele pleiotrope ale statinelor
CRP – proteina C reactivă. IL-1B – interleukina 1 beta. NO – oxid nitric. ROS – specii reactive de oxigen. TNF-α - tumor necrosis factor alpha

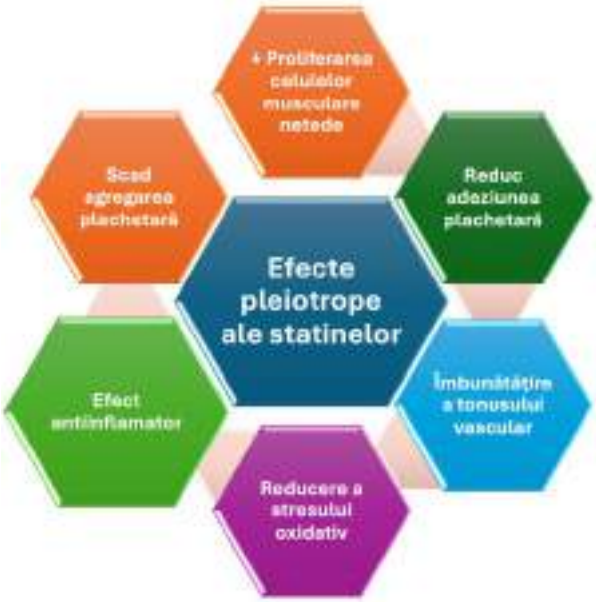


Figura 40.2.3. Sinteza efectelor pleiotrope ale statinelor

În primul rând, această clasă terapeutică are proprietăți *antiinflamatoare* și *imunomodulatoare*, cu reducerea nivelului proteinei C reactive, alături de reducerea anumitor chemokine, citokine (IL-1B, IL-6, IL-8, TNF) și molecule de adeziune și, totodată, contribuie la modularea activității limfocitelor T, reducerea activării și recrutării monocitelor și inhibiția migrației leucocitare transendoteliale.

În plus, statinele cresc activitatea *oxidului nitric*, cu vasodilatație consecutivă și *ameliorarea funcției endoteliale*, au un *efect antioxidant*, cu reducerea stresului oxidativ, prin inhibiția NADPH oxidazei și a formării de superoxid și a altor specii reactive de oxigen și reduc, astfel, oxidarea LDL.

Statinele au un efect *antitrombotic* prin acțiunea asupra multiple căi ale hemostazei precum activarea plachetară și cascada coagulării, cu reducerea agregării și activării plachetare, creșterea expresiei și activității trombomodulinei, inhibiția activității factorului tisular (ce convertește factorul X în factor X activat) și reducerea expresiei inhibitorului-1 al activatorului plasminogenului.

Prin toate aceste efecte menționate anterior și prin efectele benefice asupra nivelului LDLc, statinele contribuie la *stabilizarea plăcii de aterom* vulnerabile și chiar la încetinirea progresiei și regresia procesului de ateroscleroză, cu reducerea volumului plăcii și ameliorarea compoziției acesteia, după cum a fost observat în numeroase studii imagistice cu tehnici precum angiocoronarografia, IVUS (ultrasonografia intravasculară) sau OCT (tomografia în coerență optică). Aceste efecte au la bază mecanisme suplimentare precum *creșterea efluxului de colesterol* de la nivelul plăcii de aterom, cu îndepărtarea celulelor spumoase, *reducerea volumului* centrului necrotic al plăcii, *reducerea proliferării celulelor musculare netede*, remodelare pozitivă, *creșterea grosimii învelișului fibros* și *creșterea gradului de calcificare*.[11-15]

Aceste proprietăți ale statinelor se traduc prin efectele acestor agenți farmacologici în reducerea mortalității și morbidității cardiovasculare, cu beneficii clinice dovedite atât în prevenția primară, cât și în prevenția secundară sau terțiară. Spre exemplu, *studiul JUPITER* (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) a dovedit că tratamentul cu rosuvastatină (20 mg/zi) reduce semnificativ incidența evenimentelor cardiovasculare majore în prevenție primară, la persoane aparent sănătoase, fără dislipidemie, dar cu valori crescute ale proteinei C reactive. Un alt studiu, de data aceasta cu atorvastatină (10 mg/zi), *ASCOT-LLA* (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm) a arătat reducerea evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții aflați în prevenție primară, cu hipertensiune arterială și alți factori de risc cardiovascular.

În ceea ce privește pacienții cu diabet zaharat (DZ), *studiul CARDS* (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) a inclus persoane cu DZ tip 2 și factori de risc cardiovascular sau complicații microangiopate și a dovedit reducerea semnificativă a primului eveniment cardiovascular prin administrarea de atorvastatină (10 mg/zi). Aceste studii clinice și alte trialuri care au consolidat poziția statinelor în ghidurile de specialitate sunt prezentate în Tabelul 40.2.2, 40.2.3 și 40.2.4.[16-37]

40.2.4. Statinele în practica medicală

În prezent, *indicațiile* tratamentului cu statine includ hipercolesterolemiile și dislipidemiile mixte, ca primă linie terapeutică hipolipemiantă și prevenția primară și secundară a bolii cardiovasculare. În cele mai multe cazuri, se optează pentru tratamentul în doză maximă tolerată sau recomandată, cu o statină cu eficiență crescută (rosuvastatină sau atorvastatină) deoarece numeroase studii au demonstrat superioritatea tratamentului de intensitate crescută față de cel de intensitate moderată, în special în cazul prevenției secundare, cu un number needed to treat la 5 ani estimat la 83 pentru mortalitate – cu alte cuvinte, cu fiecare 83 pacienți tratați cu statine timp de 5 ani, este prevenit un deces.[38-40]

Algoritmul de tratament al dislipidemiilor este prezentat în detaliu în capitolul 39.

Statinele pot fi administrate și în *populația pediatrică*, rosuvastatina de la vârsta de 6 ani, iar atorvastatina de la vârsta de 10 ani.

La pacienții vârstnici, administrarea de statine este recomandată fără nicio diferență față de pacienții mai tineri în ceea ce privește prevenția secundară, iar în prevenția primară, la pacienții cu vârsta peste 75 ani, tratamentul poate fi luat în considerare în cazul în care pacientul se află la un risc crescut, cu o atenție suplimentară la dozaj, în contextul unei afectări renale sau interacțiuni medicamentoase.

Se recomandă o abordare individualizată care are pacientul, nu vârsta acestuia, în centrul deciziei terapeutice.[9,41]

În cazul pacienților cu *boală cronică de rinichi*, deoarece aceștia au un risc cardiovascular înalt sau foarte înalt, se recomandă tratamentul cu statine, inclusiv în cazul pacienților dializați dacă pacientul urma deja acest tratament la inițierea dializei, cu posibilitatea ajustării dozei, în special în cazul statinelor hidrofile precum rosuvastatina.[42]

În ceea ce privește utilizarea statinelor la pacienții cu afecțiuni hepatice, deși acestea rămân contraindicate în afecțiunile decompensate sau insuficiența hepatică acută, totuși sunt recomandate la pacienți cu afectare hepatică precum boala hepatică steatozică asociată disfuncției metabolice sau hepatită cronică.[43]

Contraindicațiile administrării statinelor includ sarcina, alăptarea, hipersensibilitatea la produs, hepatopatiile cronice active sau afecțiunile însoțite de rabdomioliză.

Efectele adverse ale tratamentului cu statine includ creșterea transaminazelor, miopatia cu mialgie și/sau creșterea creatinkinazei sau, extrem de rar, rabdomioliza, descrisă în 1-3 cazuri/100.000 pacienți-an, cu un raport risc-beneficiu în mod cert în favoarea administrării statinei.

Interacțiunile cu anumite medicamente sau substanțe pot crește riscul acestor reacții adverse, în special cele care reprezintă, la rândul lor, un substrat pentru CYP3A4 precum gemfibrozilul, unii agenți antiinfecțioși (itraconazol, fluconazol, ketoconazol, eritromicină, claritromicină), unii blocanți ai canalelor de calciu (verapamil, diltiazem, amlodipină), amiodarona sau sucul de grapefruit consumat în cantități crescute.[9]

Efectele adverse, interacțiunile cu unele medicamente sau substanțe și monitorizarea eficacității terapiei cu statine vor fi prezentate în detaliu în subcapitolul 40.5.

Tabelul 40.2.2. Beneficiile cardiovasculare ale statinelor în prevenția primară

					Mortalitate de orice cauză			Evenimente coronariene combinate			Evenimente cardiovasculare combinate		
Trial	Statină	Comparator	Durată studiu (ani)	Caracteristici	% RRR	% RRA	NNT/ an	% RRR	% RRA	NNT/ an	% RRR	% RRA	NNT/ an
WOSCOPS	Prava 40 mg	Placebo	4,9	Fără BCV	22	0.89	551	31	4.31	114	29	4.46	110
AFCAPS	Lova 20-40 mg	Placebo	5,2	Fără BCV	−4	−0.09	−5864	24	1.58	329	24	1.85	281
MEGA	Prava 10-20 mg	Placebo	5,3	Fără BCV	29	0.57	931	33	0.84	631	25	1.10	480
HOPE-3	Rosuva 10 mg	Placebo	5,7	Fără BCV RCV crescut	7	0.38	1487	25	0.56	1007	22	1.38	405
4D	Atorva 20 mg	Placebo	4	Diabet zaharat Hemodializă	5	2.33	168	7	0.85	71	7	1.26	103
ASPEN	Atorva 10 mg	Placebo	4	Diabet zaharat (21% BCV)	−3	0.45	−1574	28	1.36	571	20	1.93	1938
CARDS	Atorva 10 mg	Placebo	3,9	Fără BCV Diabet zaharat	1	0.16	256	18	3.55	209	13	2.25	98
ASCOT-LLA	Atorva 10 mg	Placebo	3,3	Fără BCV	13	0.55	603	30	1.89	242	30	4.02	171
ALLHAT-LLT	Prava 40 mg	Placebo	4,8	Fără BCV Risc crescut	−6	−0.25	3047	14	5.56	563	8	3.81	379
PROSPER	Prava 40 mg	Placebo	3,2	BCV Vârstnici	4	1.90	1626	21	3.50	90	13	−1.08	142
AURORA	Rosuva 10 mg	Placebo	3,8	Dializați	27	1.54	200	3	0.65	589	−3%	−0.76	−499
ALERT	Fluva	Placebo	5,1	Transplant renal	20	0.55	1133	5	0.70	146	1	0.21	−472
JUPITER	Rosuva 20 mg	Placebo	1,9	Fără BCV Proteină C reactivă crescută	2	0.20	345	49	1.17	163	49	1.52	125

BCV – boală cardiovasculară; NNT – number needed to treat; RRA – reducerea riscului absolut; RRR – reducerea riscului relativ

Tabelul 40.2.3. Beneficiile cardiovasculare ale statinelor în prevenția secundară

Trial					Mortalitate de orice cauză		Mortalitate coronariană		Evenimente coronariene majore	
	Statină	Compa-rator	Durată (ani)	Participanți	RRR %	NNT/an	RRR %	NNT/an	RRR%	NNT/an
4S	Simva 20 mg	Placebo	5,4	BCV	29	163	411	54	31	63
WOSCOPS	Prava 40 mg	Placebo	4,9	Fără BCV Hipercolest.	22	551	33	802	30	217
CARE	Prava 40 mg	Placebo	5	BCV	8	639	19	449	22	167
AFCAPS-Tex-CAPS	Lova 20-40 mg	Placebo	5,2	BCV	−4	−1128	27	4281	37	256
LIPID	Prava 40 mg	Placebo	6,1	BCV	22	202	23	317	22	172
HPS	Simva 40 mg	Placebo	5	BCV	12	286	17	427	26	163
LIPS	Fluva 80 mg	Placebo	5,4	BCV	24	164	47	291	31	265
PROSPER	Prava 40 mg	Placebo	3,2	BCV Vârstnici	2	1626	22	342	21	181
ALLHAT-LLT	Prava 40 mg	Placebo	4,8	Fără BCV Risc crescut	1	3808	1	20257	9	780
ASCOT-LLA	Atorva	Placebo	3,3	Fără BCV	13	603			35	310

BCV – boală cardiovasculară; NNT – number needed to treat; RRR – reducerea riscului relativ

Tabelul 40.2.4. Beneficiile cardiovasculare ale statinelor la pacienții cu diabet zaharat

Studiu	Statine (doză)	Compa-rator	Durata studiului (ani)	Nr. participanți	Participanți cu diabet zaharat Nr. (%)	Rezultate la subgrupul cu diabet zaharat
CARDS	Atorva 10 mg	Placebo	3,9	2836	2836 (100%)	Boli coronariene acute reduse cu 36% Revascularizare coronariană redusă cu 31% Accident vascular cerebral redus cu 48% Rata mortalității redusă cu 27%
ASPEN	Atorva 10 mg	Placebo	4	2410	2410 (100%) 1905 în prevenție primară	Reducere nesemnificativă statistic
HPS	Simva 40 mg	Placebo	5	20536	5963 (28%) 2912 în prevenție primară	Reducere cu 33% a endpointurilor pe subcategorii
ALHAT-LLT	Prava 40 mg	Tratament uzual	4,8	10355	3638 (35%)	Fără reducere semnificativă a endpointului primar
MEGA	Prava 10-40 mg	Tratament uzual	5,3	782	1632 (21%)	Reducere cu 36% a evenimentelor coronariene

Bibliografie:

1. Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2010;86(5):484-93.
2. Hajar R. Statins: past and present. Heart Views. 2011;12(3):121-7.
3. Kostapanos MS, Elisaf MS. Statins and mortality: the untold story. Br J Clin Pharmacol. 2017;83(5):938-41.
4. Bansal AB, Cassagnol M. HMG-CoA Reductase Inhibitors. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.
5. Feingold KR. Cholesterol Lowering Drugs. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA)2000.
6. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. Circulation. 2000;101(2):207-13.
7. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. Fundam Clin Pharmacol. 2005;19(1):117-25.
8. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;139(25):e1046-e81.
9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-88.
10. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. J Lipid Res. 2010;51(6):1546-53.
11. Diamantis E, Kyriakos G, Quiles-Sanchez LV, Farmaki P, Troupis T. The Anti-Inflammatory Effects of Statins on Coronary Artery Disease: An Updated Review of the Literature. Curr Cardiol Rev. 2017;13(3):209-16.
12. Violi F, Calvieri C, Ferro D, Pignatelli P. Statins as antithrombotic drugs. Circulation. 2013;127(2):251-7.
13. Zhang X, Feng H, Han Y, Yuan X, Jiang M, Wang W, Gao L. Plaque Stabilization and Regression, from Mechanisms to Surveillance and Clinical Strategies. Rev Cardiovasc Med. 2024;25(12):459.
14. Dawson LP, Lum M, Nerleker N, Nicholls SJ, Layland J. Coronary Atherosclerotic Plaque Regression: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2022;79(1):66-82.
15. Hong MK, Park DW, Lee CW, Lee SW, Kim YH, Kang DH, et al. Effects of statin treatments on coronary plaques assessed by volumetric virtual histology intravascular ultrasound analysis. JACC Cardiovasc Interv. 2009;2(7):679-88.
16. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2004;364(9435):685-96.
17. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA. 1998;279(20):1615-22.

18. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med. 2009;360(14):1395-407.
19. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2003;361(9374):2024-31.
20. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). Diabetes Care. 2006;29(7):1478-85.
21. Langer A. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing dialysis. N Engl J Med. 2005;353(17):1858-60; author reply -60.
22. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. Lancet. 2006;368(9542):1155-63.
23. Officers A, Coordinators for the ACRGTA, Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack T. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). JAMA. 2002;288(23):2998-3007.
24. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008;359(21):2195-207.
25. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Drugs. 2004;64 Suppl 2:43-60.
26. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet. 2002;360(9346):1623-30.
27. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. 1995. Atheroscler Suppl. 2004;5(3):91-7.
28. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2016;374(21):2021-31.
29. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet. 1994;344(8934):1383-9.
30. Heart Protection Study Collaborative G. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002;360(9326):7-22.
31. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease Study G. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med. 1998;339(19):1349-57.
32. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. N Engl J Med. 1996;335(14):1001-9.

33. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA. 2002;287(24):3215-22.
34. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2003;361(9364):1149-58.
35. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med. 1995;333(20):1301-7.
36. Han BH, Sutin D, Williamson JD, Davis BR, Piller LB, Pervin H, et al. Effect of Statin Treatment vs Usual Care on Primary Cardiovascular Prevention Among Older Adults: The ALLHAT-LLT Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2017;177(7):955-65.
37. Heart Protection Study Collaborative G. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. J Vasc Surg. 2007;45(4):645-54; discussion 53-4.
38. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2004;350(15):1495-504.
39. Chou R, Cantor A, Dana T, Wagner J, Ahmed AY, Fu R, Ferencik M. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2022;328(8):754-71.
40. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. N Engl J Med. 2011;365(22):2078-87.
41. Miller ML, Mujkic A, Wright CC. Use of Lipid Lowering Medications in Youth. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA)2000.
42. Palmer SC, Strippoli GF, Craig JC. KHA-CARI commentary on the KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. Nephrology (Carlton). 2014;19(11):663-6.
43. Speliotes EK, Balakrishnan M, Friedman LS, Corey KE. Treatment of Dyslipidemia in Common Liver Diseases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(8):1189-96.

Capitolul 40.3. Fibrații și acidul eicosapentaenoic

Adina Braha

40.3.1. Fibrații

Fibrații reprezintă o clasă de medicamente care își exercită efectele prin activarea unui factor de transcripție nuclear, receptorul activat de proliferatorul peroxizomilor alfa (PPAR-α), fiind utilizate în practica medicală pentru tratarea dislipidemiei.

Câteva exemple de fibrați sunt: fenofibrat, bezafibrat, ciprofibrat și gemfibrozil. Fibrații sunt acizi carboxilici amfipatici (*gr. amphi = ambele*) care au atât componente lipofile sau hidrofobe, cât și hidrofile, ceea ce le permite să interacționeze eficient cu lipidele din organism.[1] Acizii carboxilici și sărurile acestora cu lanțuri alchilice mai lungi de șase atomi de carbon prezintă un comportament aparte în apă datorită prezenței atât a regiunilor *hidrofile* (gruparea carboxil -COOH sau $-COO^-$ la săruri, care formează legături de hidrogen cu apa), cât și a celor *hidrofobe*, lanțul alchilic (partea de „carboni" care este nepolară, care interacționează cu grăsimile și respinge apa) în aceeași moleculă.[2]

Cel mai important efect ale fibraților este reprezentat de scăderea lipoproteinelor bogate în trigliceride (TGRL). TGRL conțin chilomicroni (au TG exogene) cu Apo B-48 și VLDL (au TG endogene) cu Apo B-100, precum și Apo C-III. Apo C-III este asociată cu un risc crescut de aterogeneză pentru că inhibă activitatea lipoproteinlipazei (LPL) prin care determină creșterea valorilor TGRL plasmatice, scade clearance-ul hepatic al acestora și stimulează formarea particulelor mici și dense de LDL (sdLDL) înalt aterogene.[3] Fibrații reduc eficient particulele care conțin Apo C-III[4], în special sdLDL[3,5,6] , mai ales la persoanele cu concentrații plasmatice inițiale crescute de LDLc.[7]

Efectul fibraților asupra nivelului de lipide plasmatice este direct proporțional cu valorile inițiale ale acestora. S-a observat o reducere semnificativă a trigliceridelor (TG) între 20%-50%. Fenofibratul poate reduce LDLc cu 20% la pacienții cu valori normale ale TG, dar are un efect mai diminuat asupra LDLc la pacienții cu dislipidemie mixtă. Există, în rare cazuri, reacții paradoxale însoțite de creșterea LDLc. La pacienții cu hipertrigliceridemie severă și valori scăzute ale LDLc, fibrații pot crește nivelul LDLc posibil ca urmare a unui catabolism accelerat al TGRL, ceea ce duce la o conversie crescută a LDL-ului, de la sdLDL la o dimensiune intermediară a particulelor LDL, mai puțin aterogene. [8–10] In urma utilizării fibraților are loc creșterea nivelului de HDLc cu 10-25%,[10] reflectată prin nivelul plasmatic crescut de Apo A-I și Apo A-II.[11,12]

40.3.1.1. Mecanisme de acțiune ale fibraților

Fibrații acționează asupra metabolismului lipidic prin mai multe mecanisme ilustrate în figura 40.3.1. și explicate în cele ce urmează:

- Scăderea mobilizării acizilor grași (AG) din țesutul adipos reducând astfel disponibilitatea acizilor grași liberi (AGL), substrat necesar pentru sinteza TG în ficat; ca urmare, va scădea secreția hepatică VLDL;[10,13]
- Creșterea activității LPL în circulația capilară a țesutului adipos și muscular, prin inhibarea secreției hepatice de Apo C-III, un inhibitor al LPL, și prin creșterea secreției de Apo A-V, un activator al LPL. Se va declanșa lipoliza accelerată a particulelor TGRL și scăderea nivelului plasmatic de TG.[13,14] Apo A-V este un membru nou al clasei de apolipoproteine interschimbabile, implicate în homeostazia TG. O parte din Apo A-V, sintetizată de ficat este secretată în plasmă și are rolul de a facilita hidroliza TG mediată de LPL, în timp ce o altă parte este recuperată intracelular, în asociere cu picăturile lipidice citosolice. Pierderea funcției Apo A-V este corelată pozitiv cu valori plasmatice crescute de TG și un risc crescut de boli cardiovasculare (CV);[15]

- Stimulează β-oxidarea AG la nivel hepatic prin conversia la acil-CoA. Prin inhibarea lipazei sensibile la hormoni (HSL) în țesutul adipos va determina o disponibilitate mai mică a AG pentru sinteza TG; [16,17,18]
- Determină conversia particulelor de VLDL în particule LDL modificate structural pentru a avea o afinitate crescută pentru receptorii hepatici de LDL, având ca rezultat accentuarea catabolismului particulelor LDL cu până la 20%,[19] cu scăderea valorilor plasmatice ale VLDL și LDL;[20,21]
- Reducerea schimbului de esteri de colesterol și TG, între VLDL și HDL realizat de către proteina de transfer al esterilor de colesterol (CETP);[22]
- Creșterea sintezei hepatice de Apo A-I și Apo A-II cu creșterea nivelului de HDL și eficientizarea transportului revers al colesterolului;[23]
- Limitarea formării de sdLDLc prin lipoliza VLDL mediată de LPL prin activarea PPAR-α și apariția unor particule LDL mai mari și mai puțin aterogene.[8–10]
-

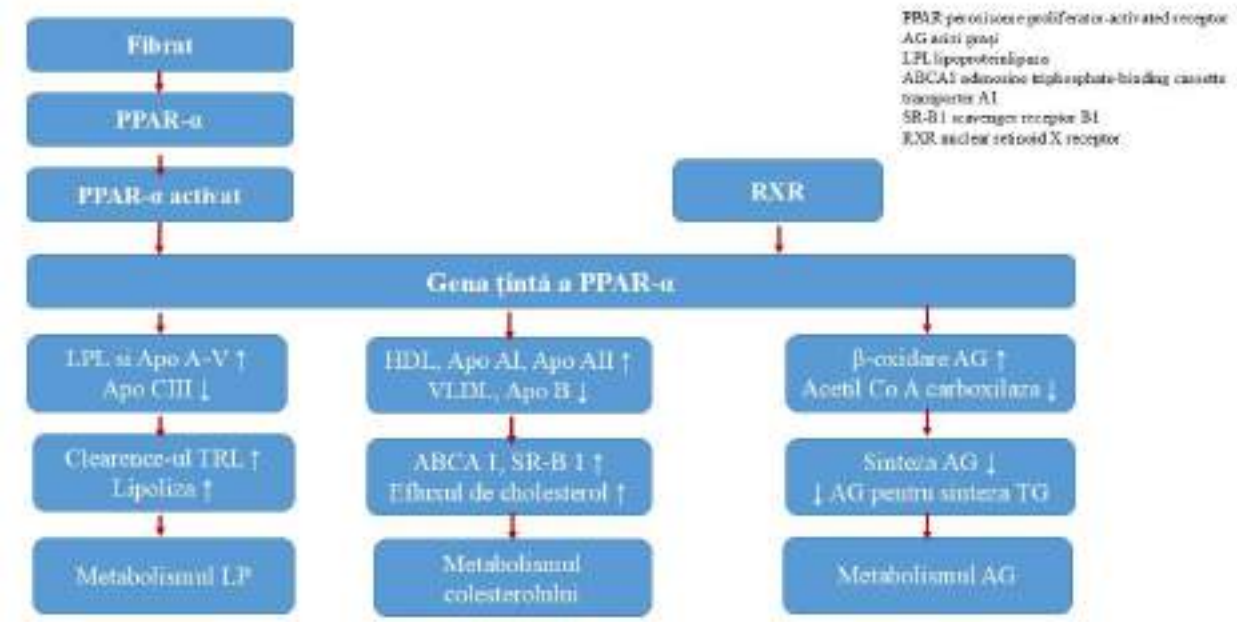


Figura 40.3.1. Mecanismele de acțiune ale fibraților

În tabelul 40.3.1. vă prezentăm un sumar al efectelor fibraților comparativ cu cele ale AG omega (Ω)-3.

Tabelul 40.3.1. Efectele tratamentului cu fibrați comparativ cu AG Ω-3 pe diferite sisteme și metabolisme

Obiective	**Fibrați**	**AG Ω-3**
Metabolismul LDLc	Neutru, dar reduce sdLDL	-
Metabolismul TG	↓↓↓	↓ sau ↓↓
Metabolismul non-HDLc	↓↓	↓↓
Metabolism glucidic	-	-
Sistem CV	neutru sau ↓	-
Sistem digestiv	litiaza biliară	dispepsie
Sistem muscular	neutru sau ↑	-
Funcția hepatică	-	-
Funcția renală	uneori ↑ creatinina serică!	-
Alte efecte		fibrilație atrială, sângerare!
Interacțiuni medicamentoase	! anticoagulante, statine	-

LDLc= colesterolul din lipoproteine cu densitate joasă; sdLDL= particule mici și dense de LDL; AG Ω-3= acizi grași omega-3; TG= trigliceride; CV= cardiovascular

40.3.1.2. Rolul factorilor de transcripție în medierea acțiunii fibraților

PPAR sunt membrii ai superfamiliei receptorilor hormonali nucleari care funcționează ca factori de transcripție, care transformă semnalele provenite de la molecule liposolubile (de exemplu acizi grași, hormoni, vitamine) într-un răspuns genetic specific.[24] Receptorii nucleari recunosc și se leagă de ADN în situsuri specifice, numite elemente de răspuns. Dupa legare, complexul format poate activa sau inactiva expresia unei gene țintă. Până în prezent, au fost identificate 3 gene PPAR diferite: α, δ (denumite și β) și γ.[24–26]

PPAR-urile au roluri funcționale diferite. PPAR-α este exprimat predominant în țesuturile care metabolizează cantități mari de AG, cum ar fi ficatul, rinichii, inima și mușchii.[27] PPAR-β (δ) sunt localizați difuz în organism și stimulează oxidarea AG, crește consumul energetic celular, îmbunătățește sensibilitatea la insulină. Expresia PPAR-γ este crescută în țesutul adipos, unde declanșează diferențierea adipocitelor și stochează AG în adipocite.[26]

AG și derivații lor sunt liganzi naturali ai PPAR. Fibrații sunt liganzi sintetici pentru PPAR-α.[28,29] Activarea PPAR-α de către fibrați influențează metabolismul lipidic prin mai multe mecanisme:

- Mediază expresia LPL la nivel transcripțional cu creșterea activității acesteia, conducând la creșterea activității LPL cu degradarea accentuată a particulelor de VLDL;[30]
- Inhibă transcripția genei Apo C-III, ceea ce duce la scăderea producției hepatice de Apo C-III, Apo B și VLDL;[31]
- Induce expresia genei Apo A-I umane și crește concentrația plasmatică de Apo A-II, care determină creșterea nivelului plasmatic de HDL;[32,33]
- Fibrații, în special fenofibratul, activează PPAR-α, care ulterior formează un heterodimer cu receptorul nuclear retinoid X (RXR) și interacționează cu elementul de răspuns PPAR (PPRE) al genelor țintă, inclusiv genele de reglare a metabolismului LP, AG și colesterolului. Complexul PPAR-α/RXR induce expresia enzimelor implicate în β oxidarea AG, stimulează LPL și inhibă activitatea Apo C-III, acetil-CoA carboxilaza reducând sinteza de novo a AG, crește expresia *adenosine triphosphate-binding cassette transporter A1* (ABCA1), *scavenger receptor B1* (SR-B1), intensificând transportul revers al colesterolului prin HDL.[34]

40.3.1.3. Trialuri clinice cu fibrați

Eficacitatea și siguranța pe termen lung a fibraților au fost examinate în principal în șase studii clinice randomizate ample, controlate cu placebo: Helsinki Heart Study (HHS)[35] și Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT)[36] cu gemfibrozil, Bezafibrate Infarction Prevention (BIP)[37] și Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction (LEADER)[38] cu bezafibrat, Fenofibrate Intervention in Event Lowering in Diabetes (FIELD)[39] și Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes study (ACCORD)[40] cu fenofibrat. Nu sunt disponibile date din studii clinice randomizate, controlate pentru ciprofibrat, dar nu au fost demonstrate diferențe între clase în ceea ce privește efectele markerilor surogat.

Impactul tratamentului cu fibrați asupra particulelor lipoproteice au fost analizate în mai multe studii clinice de-a lungul anilor pe care le prezentăm în tabelul 40.3.2.

Tabelul 40.3.2. Impactul tratamentului cu fibrați asupra parametrilor metabolismului lipidic

Studii	Fibrat	Procent persoane cu DZ (%)	Procent persoane cu BC (%)	ΔLDL (mmol/L)	ΔTG (mmol/L)	ΔHDL (mmol/L)
Coronary Drug Project (1987)[41]	Gemfibrozil	5	24,5	-0,31	-0,67	NR
WHO CO-OP (1999)[42]	Gemfibrozil	0	0	-0,41	-0,5	NR
HHS (1987)[35]	Gemfibrozil	3	0	-0,54	-0,72	0,11
VA-HIT (1999)[36]	Gemfibrozil	21	100	0	-0,58	0,05
BIP (2000)[37]	Bezafibrat	10	100	-0,16	-0,28	0,16
DAIS (2001)[43]	Fenofibrat	100	47,8	-0,27	-0,75	NR
LEADER (2002)[38]	Bezafibrat	17	43,8	-0,31	-0,49	0,13
FIELD (2005)[39]	Fenofibrat	100	17,1	-0,36	-0,52	0,04
ACCORD-Lipid (2010)[40]	Fenofibrat Simvastatin	100	36,6	0,03	-0,35	0,02
Prominent (2022)[44]	Pemafibrat	100	42,9	0,28	-0,73	0,05

DZ= diabet zaharat; BC= boală coronariană; LDL= lipoproteine cu densitate joasă; TG= trigliceride; HDL= lipoproteine cu densitate înaltă; Δ= diferența; NR= neredus

Impactul terapiei cu fibrați asupra evenimentelor CV majore este încă un subiect foarte dezbătut. În timp ce unele studii au demonstrat efecte favorabile, altele au raportat rezultate neutre.

În tabelul 40.3.3. vă prezentăm caracteristicele studiilor clinice randomizate cu fibrați și riscul relativ de a dezvolta evenimente CV majore.

Tabelul 40.3.3. Efectul fibraților pe evenimentele CV majore

Studiu clinic	Fibrat	Grup fibrați Evenimente/ pacienți	Grup placebo Evenimente/ pacienți	RR (95% IC)
VA CO-OP Atherosclerosis (1973) [45]	Clofibrat	44/268	32/264	1,35 (0,89–2,07)
VA-HIT[36]	Gemfibrozil	258/1264	330/1267	0,78 (0,68–0,90)
LEADER (2002)[38]	Bezafibrat	150/783	160/785	0,94 (0,77–1,15)
FIELD (2005)[46]	Fenofibrat	612/4895	683/4900	0,90 (0,81–0,99)
ACCORD-Lipid (2010)[40]	Fenofibrat Simvastatin	1355/9975	310/2753	0,94 (0,80–1,09)
PROMINENT[44]	Pemafibrat	572/5240	560/5257	1.03 (0.91 -1.15)

RR= risc relativ; IC= interval de confidență

În tabelul 40.3.4. vă prezentăm caracteristicele studiilor clinice randomizate cu fibrați și riscul relativ de a dezvolta evenimente coronariene.

Tabelul 40.3.4. Efectul fibraților pe evenimentele coronariene

Studiu clinic	Fibrat	Grup fibrați Evenimente/ pacienți	Grup placebo Evenimente/ pacienți	RR (95% IC)
VA CO-OP Atherosclerosis (1973)[45]	Clofibrat	8/268	9/264	0,88 (0,34–2,24)
VA-HIT (1999)[36]	Gemfibrozil	219/1264	275/1267	0,80 (0,68–0,94)
LEADER (2002)[38]	Bezafibrat	90/783	111/ 785	0,81 (0,63–1,05)

FIELD (2005)[39]	Fenofibrat	256/4895	288/4900	0,89 (0,76-1,05)
ACCORD-Lipid (2010)[40]	Fenofibrat Simvastatin	332/2765	353/2753	0,94 (0,81–1,08)
HHS (1987)[35]	Gemfibrozil	56/2046	84/2035	0,66 (0,48–0,93)
BIP (2000)[37]	Bezafibrat	168/1548	189/1542	0,89 (0,73–1,08)
DAIS (2001)[43]	Fenofibrat	38/207	50/211	0,78 (0,53–1,1
SENDCAP (1998)[47]	Bezafibrat	6/81	17/83	0,36 (0,15–0,87)

RR= risc relativ; IC= interval de confidență

Rezultatele obținute în studii cu obiective CV după tratamentul cu fibrați au fost încurajatoare la anumite categorii de pacienți și anume la subgrupul de persoane cu ***TG crescute și/sau HDLc scăzute***, la care s-a observat o reducere semnificativă statistic a evenimentelor CV nonfatale [infarct miocardic (IM) nonfatal, accident vascular cerebral (AVC) non-fatal] sau fatale (deces de cauză CV). Prezentăm analiza rezultatelor acestor studii în tabelul 40.3.5.

Tabelul 40.3.5. Analiza subgrupurilor cu TG crescute și HDLc scăzut

Studiu	**Obiectiv primar CV (tot lotul) HR**	**Caracteristici subgrup**	**Obiectiv primar CV (subgrup) HR**
HHS[35,48] Gemfibrozil	- 34% (p< 0,02)	TG >200 mg/dL LDLc/HDLc >0,5	- 71% (p= 0,005)
BIP[37] Bezafibrat	-7,3% (p= 0, 24)	TG ≥200 mg/dL	- 39,5 (p= 0,02)
FIELD[39,49] Fenofibrat	-11% (p= 0,16)	TG ≥204 mg/dL HDLc <42 mg/dL	- 27% (p= 0,005)
ACCORD-Lipid[40] Fenofibrat	-8% (p= 0,32)	TG ≥204 mg/dL HDLc <35 mg/dL	-31% (p= 0,057)

TG= trigliceride; LDLc= colesterolul din lipoproteinele cu densitate joasă; HDLc= colesterolul din lipoproteinele cu densitate crescută; HR= hazard ratio; p= nivel de semnificație statistică semnificativ sub 0,05; CV= cardiovascular.

În majoritatea cazurilor, indicațiile terapeutice pentru fibrați au fost acordate în principal pe baza efectelor lor asupra parametrilor metabolismului lipidic. Există puține dovezi disponibile care au demonstrat că tratamentul cu fibrați a dus la o reducere semnificativă a morbidității și mortalității CV. Cu alte cuvinte, beneficiile CV ale fibraților nu au fost dovedite pe termen lung sau pentru întreaga clasă de fibrați. Vom trece în revistă principalele studii cu fibrați.

40.3.1.3.1. VA-HIT

Studiul VA-HIT (The Veterans Affairs HDL Intervention Trial)[36] a pornit de la ipoteza conform căreia terapia cu gemfibrozil care vizează creșterea HDLc și scăderea nivelului de TG, ar reduce incidența deceselor de cauză CV, a AVC și a IM non-fatal la bărbații cu boală coronariană care au avut valori scăzute atât de HDLc, cât și de LDLc. Acest studiu, dublu-orb, a comparat gemfibrozilul (1200 mg pe zi) cu placebo la 2531 de bărbați cu boală coronariană, cu HDLc ≤40 mg/dL și LDLc ≤140 mg/dL. Obiectivul principal al studiului a fost AVC, IM non-fatal sau decesul din cauze coronariene, iar durata mediană a urmăririi a fost de 5,1 ani.[50]

Terapia cu gemfibrozil a dus la o reducere semnificativă a riscului de evenimente CV majore la pacienții cu boală coronariană a căror anomalie lipidică primară a fost HDLc scăzut; acest lucru sugerează că rata evenimentelor vasculare cerebrale, a evenimentelor coronariene ar pultea fi redusă prin creșterea HDLc.[50]

40.3.1.3.2. BIP

Studiul randomizat, controlat placebo, dublu-orb, BIP (Bezafibrate Infarction Prevention) a fost efectuat pe 3090 de persoane cu IM anterior sau angină pectorală stabilă și dislipidemie. A

avut ca obiectiv evaluarea efectului bezafibratului asupra riscului de mortalitate prin boală coronariană și IM non-fatal la pacienții cu boală coronariană, care au HDLc <45 mg/dL și colesterol moderat crescut, pe o perioadă de urmărire de 6,2 ani. Criteriul principal de evaluare a fost IM fatal sau non-fatal sau moarte subită. Terapia cu bezafibrat a dus la o creștere substanțială a HDLc și la o reducere a nivelurilor de TG. La pacienții cu TG ≥200 mg/dl, tratamentul a redus probabilitatea de apariție a criteriului principal de evaluare cu 39,5% (*p*=0,002); această reducere nu a fost semnificativă statistic la persoanele cu TG <200 mg/dL.[37]

40.3.1.3.3. FIELD

Studiul FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes): multinațional, randomizat, controlat placebo, a evaluat efectul fenofibratului asupra evenimentelor CV la 9795 de participanți cu DZ tip 2, care nu au fost tratați cu statine. Aceștia au primit fenofibrat sau placebo timp de ~5 ani. Obiectivul principal de evaluare a fost decesul din cauza bolilor coronariene și IM non-fatal.[49]

Fenofibratul nu a redus semnificativ riscul de evenimente coronariene, dar a redus numărul total de evenimente CV cu 11%, în principal datorită unui număr mai mic de IM non-fatale și revascularizări coronariene. Rata mai mare de inițiere a terapiei cu statine la pacienții alocați în lotul placebo ar fi putut masca un beneficiu moderat al tratamentului.[49]

Beneficiul terapeutic a fost semnificativ statistic doar la cei cu valori crescute ale TG >200 mg/dL (HR 0,77; p <0,01), valori reduse ale HDLc <40mg/dL la bărbați și <50 mg/dL la femei (HR 0,86; p <0.01), precum și la cei cu valori crescute ale TG asociate cu valori reduse ale HDLc (HR 0,73; p <0,05).[49]

40.3.1.3.4. ACCORD

În studiul ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) au fost urmăriți 5518 pacienți cu DZ tip 2 tratați cu simvastatină în regim deschis, care au primit fie fenofibrat, fie placebo pe o perioadă mediană de 4,7 ani și s-a analizat dacă terapia combinată cu o statină plus un fibrat, comparativ cu monoterapia cu statine, ar reduce riscul de BCVA la pacienții cu DZ tip 2 care prezintă un risc CV crescut. Criteriul principal de evaluare a fost prima apariție a unui IM non-fatal, a unui AVC non-fatal sau a unui deces din cauze CV.[40]

Rata anuală a obiectivului primar a fost de 2,2% în grupul tratat cu fenofibrat și de 2,4% în grupul placebo (HR 0,92; p= 0,32). Nu au existat diferențe semnificative între cele două grupuri de studiu în ceea ce privește criteriile de evaluare secundare. Ratele anuale de deces au fost de 1,5% în grupul tratat cu fenofibrat și de 1,6% în grupul placebo (HR 0,91; p= 0,33). Concluzia studiului a fost că tratamentul combinat cu fenofibrat și simvastatină nu a redus rata evenimentelor CV fatale, a IM non-fatal sau a AVC-ului non-fatal, comparativ cu administrarea de simvastatină în monoterapie. Aceste rezultate nu susțin utilizarea de rutină a terapiei combinate cu fenofibrat și simvastatină pentru reducerea riscului CV la majoritatea pacienților cu DZ tip 2 și risc CV crescut.[40]

Și în acest studiu rezultate clinice favorabile s-au obținut la persoanele cu TG ≥204 mg/dL și HDLc ≤34 mg/dL, care reprezentat 18% din tot lotul de studiu. Reducerea ratei evenimentelor CV a fost de 31%, p =0,057.[51]

40.3.1.3.5. PROMINENT

Trialul PROMINENT a fost un studiu randomizat, dublu orb, care a cuprins 10497 persoane cu DZ tip 2 și hipertrigliceridemie ușoară și moderată (TG între 200-500 mg/dL), dintre care 66.9% cu BCVA, cu o durată mediană de urmărire de 3,4 ani. Comparativ cu placebo efectele pemafibratului la 4 luni pe parametrii metabolismului lipidic au fost: reducerea cu 26.2% pentru TG, cu 25.8% pentru VLDL, cu 25.6% pentru remnanții de colesterol (colesterolul transportat în

TGRL după lipoliza și remodelarea LP- chilomicronii, VLDL și IDL). Au fost, de asemenea, constatate reduceri cu 27.6% ale Apo C-III și o ușoară creștere de 4.8% pentru Apo B, fără modificări ale non-HDLc. Pemafibratul este un agonist sintetic, puternic și selectiv, al receptorului nuclear PPAR-α. Acesta nu a fost asociat cu o creștere a incidenței totale a evenimentelor adverse severe.[44]

Obiectivul primar, reprezentat de prima apariție a unui eveniment CV advers major, (eveniment compozit între IM, AVC ischemic, spitalizare pentru angină instabilă care a necesitat revascularizare coronariană sau deces din cauze CV), nu a fost modificat semnificativ statistic, HR 1.03 (CI 95% 0.91 -1.15), nici pe subgrupe de analiză (sex, prevenție primară sau secundară, valori inițiale ale LDLc, TG, non-HDLc, Apo B).[44]

Ca și o concluzie, incidența evenimentelor CV nu a fost mai mică în rândul celor care au primit pemafibrat decât în rândul celor care au primit placebo, deși pemafibratul a redus nivelurile de TG, VLDLc, remnanților de colesterol și Apo C-III.[44]

Constatările din studiul PROMINENT sunt în concordanță cu cele din studiul STRENGTH (Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk Reduction with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemy) privind utilizarea dozelor mari de AG Ω−3.[52]

Și alte studii, cum sunt AIM-HIH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes) privind utilizarea niacinei,[53] precum și studiile anterioare cu fibrați FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes)[39] și ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes),[40] au avut rezultate asemănătoare. Toate aceste studii au înrolat persoane cu valori crescute de TG și au evaluat terapii care scad valorile TG cu 20 până la 30%. Datele din aceste studii sunt în concordanță cu cele ale studiului REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl–Intervention Trial) privind icosapent etilul, în care reducerile de risc observate nu au fost legate de modificările nivelurilor de TG.[54]

În acest context, datele existente privind abordarea farmacologică pentru scăderea nivelului de TG, ca metodă de reducere a riscului CV rezidual, în rândul pacienților care primesc deja terapie intensivă cu statine, sunt controversate.

40.3.1.3.6. Meta-analize cu fibrați

Într-o meta-analiză care a analizat 12 trialuri clinice randomizate controlate au fost analizați 25781 de pacienți și 2741 de evenimente CV majore MACE (obiectiv compozit de deces CV, IM acut, AVC și revascularizare coronariană) în grupul cu fibrați și 27450 de pacienți și 3754 MACE în grupul de control. Studiile au comparat terapia cu fibrați sau placebo și au avut criteriul principal de evaluare MACE. Per total, terapia cu fibrați a fost asociată cu un risc scăzut de MACE (RR 0,87; IC 95% 0,81-0,94) cu heterogenitate moderată (I^2 = 47%).[60] I^2 oferă o estimare a proporției de variabilitate într-o meta-analiză, care este explicată prin diferențele dintre studiile incluse, mai degrabă decât prin eroarea de eșantionare.[61]

Analiza trialurilor de prevenție primară, care a cuprins 4 trialuri, a consemnat o reducere, dar nesemnificativă statistic, a riscului de MACE la persoanele tratate cu fibrați RR 0,88 (IC 95% 0,74 - 1,02) cu un coeficient de heterogenitate I^2 68%.[60]

Analiza trialurilor de prevenție secundară, a dovedit reducere semnificativă a riscului de MACE la persoanele tratate cu fibrați RR 0,83 (IC 95% 0,74 -0,94); I^2 53%.[60]

În analiza de meta-regresie, fiecare reducere cu 1 mmol/L a LDLc după tratamentul cu fibrați a redus semnificativ MACE cu 29% (RR 0,71, p = 0,01), în timp ce modificările nivelului TG au arătat o asociere nesemnificativă (pentru reducere cu 1 mmol/L, RR 0,96; *p* = 0,86). O analiză de sensibilitate cu criteriul de evaluare compozit deces CV sau IM acut a condus rezultate similare.[60]

Magnitudinea de reducere a MACE a fost proporțională cu reducerea absolută a valorilor de LDLc, ceea ce poate explica diferitele rezultate din unele studii. Chiar și după o reducere optimă a LDLc, există un risc CV rezidual iar pentru a reduce acest risc este necesar și atingerea altor ținte, inclusiv cele legate de TG. Măsurarea valorii TG și ale non-HDLc sunt biomarkeri pentru TGRL, care includ lipoproteine reziduale, printre care resturi de chilomicroni, resturi de VLDL și IDL care pot promova aterogeneza.[62]

Nivelurile serice crescute de TG și non-HDLc au fost identificate ca un factor de risc independent pentru BCVA, inclusiv boala coronariană, AVC, boală arterială periferică (BAP), boli ale aortei și ale ramurilor sale.[63]

În ceea ce privește administrarea concomitentă de fibrați cu statine, nu există date suficiente privind eficacitatea pe termen lung a unei astfel de terapii pentru a permite recomandări pozitive pentru majoritatea fibraților. Cu toate acestea, pentru anumite doze de fenofibrat, rezultatele studiului ACCORD-Lipid, împreună cu rezultatele meta-analizelor studiilor privind fibrații, susțin un beneficiu al terapiei asociate la persoanele cu dislipidemie, atunci când TG și HDLc nu sunt controlate eficient doar cu o statină. Pe baza celor prezentate considerăm că profilul beneficiu-risc al fibraților este încă pozitiv în indicațiile convenite.[64]

40.3.1.3.7. Studii cu efectele fibraților pe complicațiile microangiopate ale DZ

Retinopatia diabetică (RD)

Pe lângă potențialul stabilit de reducere a valorii lipidelor, fenofibratul este eficient în prevenirea RD. Studiul FIELD[49] și studiul ACCORD Eye[55] au demonstrat beneficiile fenofibratului în reducerea progresiei RD, inclusiv a RD care necesită tratament laser.

Un alt studiu recent, multicentric, de cohortă, care a cuprins 5835 persoane cu RD neproliferativă a raportat că utilizarea fenofibratului este asociată cu un risc scăzut de RD proliferativă (HR 0,76; *p*= 0,001) și RD cu risc de pierdere a vederii (HR 0,92; *p*= 0,01), dar nu și cu edemul macular diabetic (HR, 0,96; *p*= 0,27).[56]

In substudiul EYE, parte a studiului ECLIPSE-REAL (the Effectiveness of Fenofibrate Therapy in Residual Cardiovascular Risk Reduction in the Real-World Setting), s-a demonstrat un risc mai redus de evenimente adverse oftalmologice la pacienții DZ tip 2 și sindrom metabolic (cu vârsta ≥30 ani) tratați cu asociere de fenofibrat și statină decât la persoanele tratate doar cu statine (HR 0,88; p= 0,005). Obiectivul primar compozit a fost progresia RD, inclusiv hemoragie vitroasă, vitrectomia, fotocoagularea cu laser, terapia cu injecții intravitroase și dezlipirea de retină. Riscul la persoanele tratate cu statine și fenofibrat a fost mai mic.[57]

Boala renală diabetică

Studiul FIELD a demonstrat că fenofibratul poate reduce albuminuria și poate preveni progresia BRD. În sub-studiu, s-a observat o deteriorare mai puțin marcată a creatininei serice și ale ratei de filtrare glomerulară (RFG) în grupul tratat cu fenofibrat comparativ cu cel placebo (1,19 vs 2,03 ml/min/1,73 m^2 și an, p< 0,001), după o perioada de urmărire de 5 ani, deși inițial s-a observat o creștere tranzitorie a creatininei serice. Studiul a cuprins 9795 persoane cu DZ tip 2 care au fost repartizați aleatoriu pentru tratament cu fenofibrat (n = 4895) sau placebo (n = 4900). Fenofibratul a redus raportul albumină/creatinină cu 24% vs. 11% grupul placebo (p< 0,001; diferență medie 14%; p< 0,001), cu o progresie cu 14% mai mică și o regresie a albuminuriei cu 18% mai mare (p< 0,001).[58]

Și în studiul ACCORD s-a constatat o ușoară reducere a albuminuriei la grupul tratat cu fenofibrat. Terapia cu fenofibrat a cauzat o agravare a scăderii RFG, dar tranzitorie și a încetinit scăderea RFG pe termen lung.[18,40,59]

40.3.1.4. Indicații terapeutice pentru fibrați

Fibrații sunt indicați ca terapie atunci când modificarea stilului de viață nu reușește normalizarea parametrilor lipidici. Principalele indicații sunt:

- tratamentul hipertrigliceridemiei severe cu sau fără valori scăzute ale HDLc;
- tratamentul hiperlipidemiei mixte, în cazul în care statinele sunt contraindicate sau nu sunt tolerate;
- tratamentul hiperlipidemiei mixte la pacienți cu risc CV crescut, în asociere cu o statină, în cazul în care valorile TG și HDLc nu sunt controlate.[65]

40.3.1.5. Precauții speciale pentru utilizarea fibraților

La administrarea fibraților, este necesară o atenție deosebită din cauza posibilelor reacții adverse. Pot apărea creșteri tranzitorii ale transaminazelor, motiv pentru care se recomandă monitorizarea acestora la fiecare 3 luni în primul an de tratament și ulterior la intervale regulate. Afectarea pancreasului este foarte rară, dar poate surveni fie ca reacție adversă directă la medicament, fie secundar prin formarea de calculi biliari. Există, de asemenea, risc de toxicitate musculară, inclusiv cazuri rare de rabdomioliză, mai ales la pacienții cu factori de risc precum vârsta peste 70 de ani, boli musculare ereditare, insuficiență renală, hipotiroidism sau consum excesiv de alcool. Riscul de afectare musculară crește în cazul asocierii fibraților cu alți fibrați sau cu statine; această combinație trebuie rezervată doar pentru cazurile de dislipidemie mixtă severă, la pacienți cu risc CV crescut și fără antecedente de boală musculară. În plus, la pacienții RFG între 30 și 59 ml/min/1,73 m², este necesară ajustarea dozei sau întreruperea tratamentului dacă valorile creatininei depășesc cu 50% limita superioară a normalului (LSN), fiind recomandată monitorizarea creatininei și a RFG în primele 3 luni de la inițiere și ulterior periodic. Studiile clinice nu au demonstrat existența unei legături între agravarea funcției renale și tratamentul cu fibrați.[66]

40.3.1.6. Reacții adverse fibrați

Cele mai frecvente reacții adverse ale fenofibratului sunt tulburările digestive, precum disconfort gastric sau intestinal. Pot apărea creșteri reversibile ale transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT), creșteri rare ale creatinkinazei, respectiv ale valorilor creatininei serice și homocisteinei, cel mai probabil, din cauza efectului mediat de PPARα.[67]

În cadrul tratamentului cu fibrați, pot apărea manifestări adverse precum crampe la nivel muscular și dureri abdominale, întrucât utilizarea fibraților este asociată cu un risc ușor crescut (<1,0%) de miopatie, colelitiază și tromboză venoasă. Fibrații ar trebui să fie evitați în combinație cu statinele, deoarece pot inhiba metabolizarea acestora, ceea ce conduce la un risc sporit de miopatie.[68]

Gemfibrozilul în asociere cu statină poate altera funcția renală, spre deosebire bezafibrat și fenofibrat. De aceea se recomandă monitorizarea funcției renale atunci când se asociază un fibrat cu o statină. Dacă apare o creștere semnificativă clinic a creatininei serice la pacient, după excluderea altor cauze posibile ale acesteia, se întrerupe tratamentul sau se reduce doza de fibrați.[68]

40.3.1.7. Contraindicații fibrați

Fenofibratul este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate la fibrați, arahide, ulei de arahide, lecitină din soia sau produse înrudite, precum și în caz de insuficiență hepatică severă (inclusiv ciroză biliară sau anomalii persistente ale funcției hepatice), litiază biliară, insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min/1,73 m²) și pancreatită acută sau cronică, cu excepția formelor cauzate de hipertrigliceridemie severă.[68]

Interacţiuni cu alte medicamente

Fibrații potențează efectul anticoagulantelor orale (necesitând reducerea dozei acestora), cresc riscul de afectare renală atunci când sunt administrați cu ciclosporină și amplifică riscul de toxicitate musculară în asociere cu statine.[68]

40.3.1.8. Locul fibraților în ghiduri de tratament

Deși riscul de boli CV este crescut atunci când TG à jeun sunt >150 mg/dL (>1,7 mmol/L), se indică utilizarea medicamentelor pentru scăderea nivelurilor de TG la pacienții cu risc crescut doar atunci când TG sunt >200 mg/dL (>2,3 mmol/L), iar TG nu pot fi reduse prin optimizarea stilului de viață.

Dacă în urma tratamentului cu statine și acid eicosapentaenoic, TG rămân >150 mg/dL, se ia in considerare administrarea unui fibrat.[69]

Pentru prevenția primară la persoanele cu LDLc în țintă, dar cu TG >200 mg/dL (>2,3 mmol/L), fenofibratul sau bezafibratul pot fi luați în considerare în combinație cu statine (clasa IIb; nivel de evidență B). La persoanele aflate la un risc CV foarte înalt, cu valori ale LDLc în țintă, dar cu TG >200 mg/dL (>2,3 mmol/L), fenofibratul sau bezafibratul pot fi luați în considerare în combinație cu statine (clasa de indicație IIb; nivel de evidență C).[70]

Fibrații sunt utilizați în principal pentru scăderea TG și, ocazional, pentru creșterea HDLc. Dovezile care susțin utilizarea acestor medicamente pentru reducerea evenimentelor CV sunt limitate și, având în vedere dovezile puternice în favoarea statinelor, utilizarea de rutină a lor în prevenirea bolilor CV nu este recomandată. Pentru a preveni pancreatita, atunci când TG >500 mg/dL, este obligatorie reducerea valorilor TG, nu doar prin terapie medicamentoasă, ci și prin modificări ale stilului de viață (restricționarea consumului de alcool, tratamentul DZ, oprirea terapiei cu unele medicamente care pot crește nivelul TG (estrogeni). Pentru a reduce riscul de pancreatită acută, la valori ale TG>500 mg/dL, se administrează fibrați sau AG Ω-3.[71]

Terapia combinată (statină și fibrat) este asociată cu un risc crescut de niveluri anormale ale transaminazelor, miozită și rabdomioliză. Riscul de rabdomioliză este mai frecvent cu doze mai mari de statine și insuficiență renală și pare a fi mai mare atunci când statinele sunt combinate cu gemfibrozil.[72]

Analizele subgrupurilor prespecificate au sugerat heterogenitate în efectele tratamentului cu fibrați cu posibil beneficiu pentru persoanele cu un nivel al TG≥ 204 mg/dL (<2,3 mmol/L), cât și un nivel al HDLc< 34 mg/dL (<0,9 mmol/L).[73]

40.3.1.9. Concluzii

Tratamentul cu fibrați s-a dovedit eficient, atât în monoterapie, cât și în asociere cu statine, pentru reducerea valorilor TG, a non-HDLc și pentru creșterea HDLc, având și un efect favorabil asupra scăderii sdLDL. Numeroase studii clinice arată că fibrații reduc semnificativ riscul evenimentelor CV la pacienții cu TG >200 mg/dL și/sau HDLc <40 mg/dL. De asemenea, administrarea fibraților este esențială pentru prevenția pancreatitei la persoanele cu TG crescute (>500 mg/dL). Totuși, legătura între aceste beneficii metabolice și reducerea consistentă a evenimentelor CV nu este încă pe deplin clarificată. Asocierea fibraților cu statine amplifică efectele pozitive asupra profilului lipidic, însă poate crește și riscul apariției unor reacții adverse.

40.3.2. Acidul eicosapentaenoic (EPA)

Din punct de vedere chimic, acidul eicosapentaenoic (EPA) este un AG cu 20 de atomi de carbon și 5 legături duble, clasificându-se ca Ω-3 deoarece prima legătură dublă se află la al treilea atom de la capătul opus grupei carboxil.

Această structură îi conferă proprietăți biologice aparte: EPA poate înlocui acidul arahidonic (AA) (un AG Ω-6) în membranele celulare, influențând astfel fluiditatea și funcția membranei. Metabolizarea EPA duce la formarea unor mediatori lipidici cu efecte antiinflamatoare și antitrombotice, spre deosebire de AA, care generează mediatori proinflamatori și protrombotici. În practica clinică se utilizează icosapent etil, un ester stabil, înalt purificat al EPA.[74]

40.3.2.1. Mecanismele de acțiune ale EPA

Utilizarea statinelor în tratamentul dislipidemiilor a avut un impact semnificativ asupra incidenței BCVA și a deceselor legate de BCV.[75] Un factor de risc pentru BCVA, independent de LDLc, este hipertrigliceridemia.[76,77] Chiar dacă LDLc este bine controlat, riscul CV rezidual persistă la persoanele cu TG crescute.[78]

Reducerea valorilor TG prin utilizarea fibraților nu au fost însoțite și de o reducere a riscului de evenimente CV.[79,80] Studii clinice, relativ recente, care au utilizat icosapent etil au demonstrat o reducere a riscului de evenimente CV aterosclerotice la pacienții cu valori crescute de TG.[81,82]

Mecanismele de acțiune ale EPA sunt multiple și incomplet elucidate. Pentru a evidenția efectele multiple ale EPA asupra profilului lipidic, markerilor de inflamație și structurii vasculare, tabelul 40.3.6. prezintă modificările procentuale observate în studiile clinice comparative între tratamentul cu EPA și placebo. Aceste valori subliniază impactul pleiotropic al EPA, reflectat în scăderi semnificative ale TG, markerilor inflamatori și dimensiunii plăcii de aterom.[91]

Tabelul 40.3.6. Efectul EPA asupra markerilor lipidici, inflamatori și pe placa aterosclerotică

Parametru	**Rezultate sub tratament cu EPA versus placebo**
TG	↓14.1–33.1%
Colesterol total	↓12.0–16.3%
LDLc	↓2.3–6.6%
Non-HDLc	↓8.6–17.7%
VLDL	↓24.4–28.6%
HDLc	↓3.0–4.5%, pentru subfracția HDL3, nesemnificativ pentru HDLc total
LDL oxidat	↓6.6–13.3%
Lp-PLA_2	↓13.6–19.0%
Apo B	↓6.7–9.3%
hsCRP	↓22.0–37.6%
IL-6	↓1.0–↑11.0%
Placa de aterom	↓20%
Placă calcificată	↓16%

EPA= acid eicosapentaenoic; TG= trigliceride; LDLc= colesterolul din lipoproteine cu densitate mică; non-HDLc = colesterol non-HDL; VLDL= lipoproteine cu densitate foarte mică; HDLc= colesterolul din lipoproteine cu densitate crescută; Lp-PLA2 = fosfolipaza A2 asociată lipoproteinelor; Apo B= apolipoproteina B; hsCRP = proteină C reactivă înalt senzitivă; IL-6 = interleukina 6

40.3.2.1.1. Modificări ale metabolismului lipidic

Studiile clinice au demonstrat că EPA în doze mari este asociat cu reducerea non-HDLc, a VLDLc și a TG.[83,84] EPA reduce, de asemenea, nivelurile de Apo B și Apo C-III.[85]

Principalele mecanisme prin care EPA determină scăderea TG sunt:

- Reduce producția de VLDL din ficat, astfel, atât dimensiunea cât și numărul de particule VLDL scad;[86]
- Induce β-oxidarea AGL în peroxizomi și mitocondrii, reducând astfel cantitatea de substrat disponibil pentru sinteza TG și VLDL;[87,88]
- Inhibă enzimele implicate în sinteza TG, fosfataza acidului fosfatidic și diacilglicerol aciltransferaza, blocându-se calea glicerol-3-fosfat în sinteza TG;[87,88]
- Crește clearance-ul LP bogate în TG (VLDL și chilomicroni) prin creșterea activității LPL, proces care influențează și dimensiunile particulelor LDL, determinând o trecere de la particule sdLDL la LDL mai mare și mai puțin aterogen;[89]
- Activează receptorii nucleari PPARα.[90]

40.3.2.1.2. Efecte antiinflamatorii

Rolul inflamației în aterogeneză este bine fundamentat în literatura de specialitate. Diverse studii clinice au evidențiat faptul că EPA are capacitatea de a diminua markerii specifici ai inflamației acute, printre care se numără și proteina C reactivă înalt senzitivă (hsCRP). Aceste descoperiri sugerează o potențială intervenție terapeutică prin modularea răspunsului inflamator.[92]

Pentru reglarea inflamației, EPA concură cu AA pentru aceleași enzime, ciclooxigenază (COX) și lipoxigenază (LOX), pentru a fi metabolizat. Atunci când EPA este metabolizat de aceste enzime dă naștere la antiinflamatorii naturali - resolvine (Rv), precum și unui mediator antiagregant și vasodilatator (PGI3). RvE1, RvE2, RvE3, RvE4 inhibă infiltrarea cu neutrofile, RvE1 crește apoptoza neutrofilelor prin fagocitoză și reduce citokinele inflamatorii. RvE1, RvE2 îmbunătățesc clearance-ul macrofagelor, iar RvE3 inhibă migrarea neutrofilelor. În schimb, când AA este metabolizat de aceleași enzime, duce la formarea de mediatori lipidici ai inflamației: leucotriene și tromboxani, pe calea ciclooxigenazei, și lipoxine (LXA4 și LXB4) și alte leucotriene, pe calea pe calea lipoxigenazei.[93]

Tratamentul cu EPA determină reducerea eicosanoizilor proinflamatori, creșterea secreției de adiponectină (cu efect antiinflamator) și îmbunătățirea sensibilității la insulină.[94] Totodată, EPA reduce inflamația prin blocarea factorului NF-κB, atât direct, cât și prin activarea receptorilor PPARγ. NF-κB este un complex proteic care controlează producția de molecule inflamatorii (citokine, chemokine) și activează inflamasomii, care declanșează răspunsul inflamator.[95] În plus, NFκB joacă un rol esențial în reglarea supraviețuirii, activării și diferențierii celulelor imune și a celulelor T inflamatorii.[96–98]

40.3.2.1.3. Acțiune antioxidantă

EPA manifestă proprietăți antioxidante și antiinflamatorii, contribuind la creșterea expresiei și activității enzimelor antioxidante paraoxonază 1, 2 și 3 (PON1, PON2 și PON3), ceea ce facilitează reducerea stresului oxidativ. PON1 inhibă oxidarea HDLc, menținând astfel integritatea și funcția acestora, în timp ce reduce și oxidarea sdLDLc, LDLc și a VLDL. PON1are și o potențială funcție antiaterogenică, contribuind la protecția vasculară.[99,100]

40.3.2.1.4. Acțiune pe trombocite și trombogeneză

EPA, mai ales în combinație cu aspirină, ajută la prevenirea trombozei, atât prin inhibarea directă a agregării plachetare, cât și prin efecte antiinflamatoare. COX din trombocite transformă EPA în metaboliți (tromboxan A3 și prostaciclină PGI3) cu efecte antiagregante, spre deosebire de AA, care formează metaboliți proagreganți.[101] Producția de resolvine, în special RvE1, contribuie la reducerea activării plachetare și a trombozei, prin limitarea agregării plachetare mediate de receptorul ADP și tromboxanul A2.

Administrarea combinată de EPA și aspirină are efecte sinergice antiagregante. Aspirina inhibă sinteza tromboxanului A2 și a PGI2, iar EPA, prin creșterea producției de RvE1 și prin favorizarea polarizării macrofagelor spre fenotipul antiinflamator M2, exercită efecte antiinflamatoare.[102]

40.3.2.1.5. Acțiune pe membrana celulară

EPA contribuie la menținerea structurii și funcției membranei celulare, asigurând o distribuție normală a colesterolului și prevenind oxidarea lipidelor, precum și formarea cristalelor de colesterol.[103]

Prin aceste efecte, EPA stabilizează membranele celulare și protejează endoteliul vascular. Acest beneficiu este susținut și de reducerea oxidării LDL și a peroxidării lipidice induse de glucoză. În plus, EPA îmbunătățește funcția endotelială prin creșterea raportului dintre oxidul nitric și peroxinitrit; aceste efecte pot fi amplificate atunci când se administrează concomitent cu o statină.[104,105]

Tratamentul cu AG Ω-3 stimulează expresia și activitatea canalelor de sodiu și potasiu din celulele cardiace, în special în miocitele atriale, ceea ce s-ar putea să ajute la prevenirea aritmiilor, inclusiv a fibrilației atriale și a aritmiilor ventriculare, fapt care nu s-a confirmat în studiile clinice.[106]

40.3.2.1.6. Acțiuni vasculare

EPA are numeroase beneficii vasculare: îmbunătățește funcția endotelială, reduce inflamația, scade stresul oxidativ, încetinește progresia plăcii de aterom, îmbunătățește funcția celulelor progenitoare endoteliale, modulează apoptoza celulelor endoteliale, previne calcificarile vasculare.[107]

Unul dintre mecanismele centrale prin care EPA produce aceste efecte este eficientizarea sintezei și acțiunii oxidului nitric. Oxidul nitric este sintetizat în celulele endoteliale din L-arginină sub acțiunea sintetazei oxidului nitric (eNOS) și determină modularea tonusului vascular, datorită scăderii endotelinei-1, reglarea permeabilității vasculare, reducerea agregării plachetare și a recrutării și aderenței celulelor imune. EPA îmbunătățește cuplarea și biodisponibilitatea eNOS prin creșterea expresiei dimetilargininei dimetilamino hidrolazei 1 (DDAH-1) și a proteinei de detoxifiere peroxiredoxin 2 (PRDX2), reducând în același timp expresia proteinei de adeziune celulară vasculară 1 (VCAM-1) care favorizează inflamația și aderarea celulelor imune la peretele vascular.[104,107]

40.3.2.1.7. Acțiuni pe placa de aterom

Numeroase studii clinice și preclinice au dovedit că EPA stabilizează și poate diminua placa de aterom prin reducerea inflamației locale, îngroșarea calotei fibroase, facilitarea eliminării colesterolului din placă și prevenirea oxidării acestuia.[108,109]

Dozele mari de EPA contribuie la stabilizarea plăcii de aterom prin scăderea fosfolipazei A2 asociată lipoproteinelor (Lp-PLA2) și a altor markeri de inflamație. Lp-PLA2 este o enzimă produsă de celulele inflamatorii (în principal macrofage), care circulă în sânge legată de predominant de LDLc. Aceasta are rolul de a hidroliza fosfolipidele oxidate, generând substanțe proinflamatorii. Lp-PLA2 este considerată un marker independent de risc CV care indică specific inflamația pereților vaselor de sânge și instabilitatea plăcii de aterom.[110–112]

40.3.2.1.8. Acțiuni pe sistemul imun

EPA exercită puternice efecte antiinflamatorii asupra celulelor T și endoteliale, acționând asupra expresiei genelor și proteinelor implicate în inflamație, cu beneficii ce depășesc simpla scădere a TG și pot încetini progresia aterosclerozei. De asemenea, EPA acționează timpuriu în răspunsul inflamator: reduce aderența și migrarea polimorfonuclearelor (PMN) și monocitelor prin scăderea expresiei moleculelor de adeziune precum VCAM-1, efect amplificat de mediatorul RvE1. Astfel, limitează acumularea celulelor inflamatorii la nivelul endoteliului și dezvoltarea plăcii aterosclerotice.[113,114]

Prin intermediul RvE1, EPA reduce activarea și infiltrarea celulelor imune proinflamatorii (CD4+, CD8+, mastocite) în placa de aterom, scade eliberarea citokinelor proinflamatorii (IL-23, IL-6, IL-17)[115] și amplifică activitatea celulelor T și a macrofagelor care inhibă formarea celulelor spumoase în leziunile ateromatoase (IL-10).[116]

Atât în celulele T, cât și în celulele endoteliale, EPA stimulează expresia proteinelor citoprotectoare și a factorilor antioxidanți, contribuind astfel la protecția vasculară și limitarea aterosclerozei.[117,118]

40.3.2.2. Eficiența EPA în prevenția CV: date din studii clinice

Studiile epidemiologice și clinice indică faptul că un aport crescut de acizi grași n-3 cu lanț lung poate reduce mortalitatea asociată bolii coronariene. Astfel, multiple cercetări au fost desfășurate pentru a evalua eficiența utilizării pe termen lung a EPA în prevenirea evenimentelor coronariene majore. Este important de menționat că rezultatele favorabile au fost observate exclusiv în cazul administrării icosapent etil, un ester stabil și purificat al EPA.

40.3.2.2.1. Studiul JELIS

Studiul JELIS a inclus 18645 pacienți cu hipercolesterolemie, randomizați la tratament cu EPA 1800 mg/zi plus statine sau doar statine, urmăriți 4,6 ani. Evenimentele coronariene majore au fost semnificativ reduse cu 19% în grupul EPA (2,8% versus 3,5%; p=0,011). LDLc a scăzut similar în ambele grupuri. Reducerea a fost semnificativă pentru angina instabilă și evenimentele coronariene non-fatale, dar nu pentru moartea cardiacă subită sau moartea de cauză coronariană. La pacienții în prevenție secundară, EPA a redus cu 19% riscul de evenimente coronariene majore (8,7% versus 10,7%; p= 0,048). În prevenția primară, reducerea de 18% nu a fost semnificativă.[119]

40.3.2.2.2. Studiul REDUCE-IT

Studiul REDUCE-IT (Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia) a investigat dacă pacienții cu TG crescute au un risc mai mare de evenimente ischemice și dacă tratamentul cu icosapent etil, poate reduce acest risc. Studiul, multicentric, dublu-orb și randomizat, controlat cu placebo, a inclus 8179 de pacienți cu boli CV sau DZ plus factori de risc, tratați cu statine, cu TG cuprinse între 135–499 mg/dL și LDLc între 41–100 mg/dL. Participanții au primit aleatoriu icosapent etil 2g de două ori pe zi (4g/zi) sau placebo și au fost urmăriți timp de o medie de 4,9 ani. Principalul endpoint compozit a inclus deces CV, IM non-fatal, AVC non-fatal, revascularizare coronariană sau angină instabilă, iar endpointul secundar a fost decesul CV, IM non-fatal sau AVC non-fatal.[120]

Concluzia studiului a fost că icosapent etil a redus semnificativ riscul de evenimente ischemice și deces CV la pacienți cu TG crescute, aflați în tratament cu statine. Evenimentele primare au fost semnificativ mai puține la pacienții cu EPA față de placebo (17,2% versus 22,0%; HR 0,75; p<0,001), la fel și cele secundare (11,2% vs 14,8%; HR 0,74; p<0,001). Decesul CV a fost mai redus cu EPA (4,3% versus 5,2%; HR 0,80; p=0,03). Fibrilația atrială a fost mai frecventă cu EPA (3,1% versus 2,1%; p=0,004), iar incidența hemoragiilor grave nu a diferit semnificativ.[120]

40.3.2.2.3. Substudiul REDUCE-IT la persoane cu sindrom coronarian acut (SCA)

Pacienții cu SCA recent (IM sau angină instabilă <12 luni înainte de randomizare) prezintă un risc semnificativ crescut de evenimente CV viitoare, inclusiv aritmii. Majoritatea beneficiază de tratament antiplachetar intensiv, uneori combinat cu anticoagulante, ceea ce poate crește riscul de sângerare atunci când se adaugă terapia cu EPA. O analiză post-hoc a datelor din studiul REDUCE-IT a evaluat eficacitatea și siguranța EPA la acest subgrup.[121]

Aproximativ 10% dintre participanții REDUCE-IT au avut SCA recent și au fost tratați cu statine, aproape toți primind terapie antiplachetară, iar 2/3 terapie antiplachetară dublă.

Obiectivul primar compus a inclus decesul cardiovascular, infarctul non-fatal, accidentul vascular cerebral non-fatal, revascularizarea coronariană sau spitalizarea pentru angină instabilă.[121]

Administrarea EPA a redus cu 36% riscul combinat de evenimente CV majore la pacienții cu SCA recent (HR 0,64; reducerea riscului relativ absolut (ARR) cu 9,3 puncte procentuale (pp), *number needed to treat* NNT= 11). Beneficiul a fost proporțional mai mic la cei cu SCA mai vechi de 12 luni (HR 0,78; ARR 4,7 pp, NNT= 21), însă diferențele nu au fost semnificative statistic. În plus, EPA a redus cu 36% riscul de endpointuri secundare și cu 44% necesitatea de revascularizare de urgență. Aceste îmbunătățiri au fost obținute fără creșterea riscului de hemoragie, inclusiv la pacienții cu terapie antiplachetară dublă.[121]

Ratele de revascularizare de urgență au fost, de asemenea, reduse, în concordanță cu rezultatele obținute la populația generală REDUCE-IT și la subgrupul cu IM anterior studiului.

Utilizarea EPA a fost asociată cu un risc crescut de fibrilație atrială sau flutter, conform constatărilor raportate anterior în studiul REDUCE-IT[122,123] și în alte studii privind AG Ω-3 dar fără un risc crescut de AVC.[124,125] Analiza post-hoc impune o interpretare precaută a rezultatelor, care necesită

validări suplimentare. Cu toate acestea, aceste descoperiri subliniază relevanța gestionării pacienților cu risc crescut în vederea obținerii unor beneficii semnificative, precum și importanța unei abordări cuprinzătoare pentru pacienții cu TG crescute imediat după un episod de SCA.[126]

40.3.2.2.4. STRENGTH

Rezultate diferite au fost obținute în studiul STRENGTH (Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk), care este unul dintre cele mai ample studii randomizate, dublu-orb, ce au evaluat efectele suplimentării cu AG Ω-3 (combinație de EPA și DHA) la 13078 persoane cu risc CV înalt, hipertrigliceridemie și valori scăzute ale HDLc, fiind în tratament cu statine. Obiectivul studiului a fost să determine dacă 4 g/zi de AG Ω-3 (EPA și DOHA, nu doar EPA!) reduce riscul de evenimente CV (obiectiv compus din: deces de cauză CV, IM non-fatal, AVC non-fatal, revascularizare coronariană și angină instabilă cu spitalizare), precum și modul în care influențează markerilor lipidici și inflamatori la pacienții cu dislipidemie aterogenă, comparativ cu placebo. Studiul a fost oprit prematur pe baza unei analize intermediare care a indicat o probabilitate scăzută de beneficiu clinic al acizilor Ω-3 față de comparatorul cu ulei de porumb, ci doar o rată mai mare de evenimente adverse gastrointestinale în grupul de intervenție.[127]

Un posibil motiv pentru diferența de rezultate raportate în acest studiu comparativ cu REDUCE-IT este includerea DHA, care are efecte diferite asupra: stabilității membranei, acțiunii antioxidante și pe LDLc față de EPA.[128,129]

40.3.2.2.5. RESPECT-EPA

Studiul RESPECT-EPA (Randomized Trial for Evaluation in Secondary Prevention Efficacy of Combination Therapy-Statin and Eicosapentaenoic Acid) a inclus 2506 pacienți cu boală coronariană și raport EPA/AA< 0,4, adică cu o predispoziție către un profil mai pro-inflamator. Studiul a investigat adăugarea EPA la terapia cu statine. După 5 ani, riscul de evenimente CV majore a fost numeric mai mic cu EPA, dar nu a atins semnificație statistică (HR 0,79; p= 0,05). Riscul de evenimente coronariene a fost semnificativ redus, dar rata fibrilației atriale noi a fost mai mare în grupul EPA. Eventualele beneficii ale EPA la această populație rămân nesigure.[130]

40.3.2.2.6. Eficiența AG Ω-3 în prevenția CV: date din meta-analize

O meta-analiză a 17 studii randomizate, incluzând 141009 participanți, a arătat că tratamentul cu EPA a redus semnificativ riscul de deces CV, IM și AVC comparativ cu placebo-ul cu ulei mineral, dar nu față de alte uleiuri sau grupul de control. Ratele de revascularizare coronariană au fost mai mici cu EPA decât cu EPA+DHA sau alte placebo-uri lipidice, dar nu față de control. Mortalitatea totală a fost similară între grupuri, însă EPA+DHA a redus și el decesul CV față de control. Meta-analiza a arătat că EPA scade riscul de revascularizare coronariană față de alte uleiuri, dar nu și față de standardul de îngrijire, iar combinația EPA+DHA reduce riscul de deces CV comparativ cu grupul de control.[131]

Altă meta-analiză cu 86 de studii și 162796 participanți urmăriți pe o durată cuprinsă între 12 și 88 luni, a arătat că suplimentarea cu AG Ω-3 (EPA și DHA) are efecte mici sau nesemnificative asupra mortalității totale, mortalității CV, evenimentelor CV și AVC, indiferent de doză sau durata tratamentului. Per total, efectele nu au diferit în funcție de durata studiului clinic sau de doza de AG Ω-3.[132]

40.3.2.3. Indicații, contraindicații, reacții adverse

Preparatul comercial de EPA disponibil în România conține 998 mg de icosapent etil în fiecare capsulă. Acesta este recomandat pentru scăderea riscului de apariție a evenimentelor CV în rândul pacienților adulți cu risc CV crescut, care urmează un tratament cu statine și care prezintă TG ≥150 mg/dL (1,7 mmol/L) și au fie o boală CV diagnosticată, fie DZ, însoțit de cel puțin un alt factor de risc CV.[133]

Doza orală zilnică recomandată este de 4 capsule, administrată sub forma a două capsule de 998 mg, de două ori pe zi. Trebuie administrat în timpul mesei sau imediat după masă.[133]

Preparatul este contraindicat la persoanele cu hipersensibilitate la substanța activă, la soia sau la oricare dintre excipienți. Se recomandă prudență în cazul pacienților cu alergii la pește și/sau crustacee (deoarece eicosapent etil este derivat din uleiul de pește), insuficiență hepatică, fibrilație atrială sau flutter atrial. Este esențial ca pacienții să fie monitorizați pentru semne clinice de fibrilație atrială sau flutter atrial, prin efectuarea periodică a unei electrocardiograme.[133]

În asociere cu medicamente antitrombotice, antiagregante plachetare, inclusiv acid acetilsalicilic și/sau anticoagulante, poate crește riscul de sângerare și necesită monitorizare.[133]

40.3.2.4. Locul EPA in ghiduri

Pentru pacienții cu risc CV înalt sau foarte înalt care, în ciuda tratamentului cu statine, au valori ale TG cuprinse între 135–499 mg/dL (1,5 și 5,6 mmol/L), ghidurile ESC/EAS 2019 recomandă să fie luați în considerare AG polinesaturați de tip Ω-3, în special icosapent etil 2x2 g/zi, administrați în asociere cu statină (recomandare de clasă IIa, nivel de evidență B). Astfel, la această categorie de pacienți, adăugarea icosapentului etil la terapia standard cu statine poate fi benefică pentru reducerea riscului CV rezidual.[134]

Pentru persoanele cu risc CV înalt sau foarte înalt, la care TG persistă peste 135 mg/dL (1,5 mmol/L) în ciuda tratamentului cu statine și modificărilor stilului de viață, ghidurile ESC 2021 recomandă ca opțiune terapeutică AG Ω-3 icosapent etil 2x2 g/zi în asociere cu o statină (recomandare de clasă IIb, nivel de evidență B).[71]

Atât ghidul ESC 2021[71] privind prevenția CV, cât și ghidul ESC 2023[135] recomandă asocierea icosapentului etil (2g x 2 pe zi) la statină la persoanele cu DZ, precum și la persoanele cu risc CV înalt/foarte înalt și TG persistent crescute peste 135 mg/dL (>1,5 mmol/L), în ciuda tratamentului cu statine și modificărilor stilului de viață. Ghidul ESC din 2023[135] specifică suplimentar că EPA pur ar trebui preferat altor Ω-3. Similar, ghidul ADA Standards of Care in Diabetes—2025[73] și Asociația Americană de Endocrinologie (AACE)[136] recomandă a se lua în considerare această clasă terapeutică la valori ale TG între 150–499 mg/dL (1,7–5,6 mmol/L).

De asemenea, *AACE* subliniază că nu sunt suficiente date pentru sau contra administrării EPA la adulții cu hipertrigliceridemie severă (≥500 mg/dL) deoarece în studiile clinice nu au fost incluși și pacienți cu TG ≥500 mg/dL. Deși monoterapia cu EPA poate duce la o mică reducere a IM, pot exista efecte negative (fibrilație atrială sau sângerări majore). Prin urmare, o abordare decizională prin colaborare cu pacientul căruia ii se vor explica beneficiile și a riscurile asociate, este esențială pentru selectarea tratamentului adecvat. În cazul adulților cu hipertrigliceridemie (150-499 mg/dL) care prezintă deja boli CV sau un risc crescut de a le dezvolta, AACE nu recomandă utilizarea suplimentelor de EPA și DHA în combinație cu statina, având o poziție contrară la această practică.[136]

40.3.2.5. Concluzii

Există tot mai multe dovezi că EPA alături de reducerea TG are acțiuni pleiotrope multiple. Aceste acțiuni favorabile se suprapun în întregul spectru al bolilor CV, prin îmbunătățirea metabolismul lipidic, efecte antiinflamatorii și antitrombotice, stabilizarea membranei celulare și stabilizarea plăcii de aterom, efect imunomodulator. În ceea ce privește capacitatea sa demonstrată de a reduce riscul de BCVA, aceste beneficii pleiotrope pot fi mai importante decât efectele sale directe asupra nivelului de TG.

Pe baza studiilor clinice, majoritatea ghidurilor recomandă utilizarea icosapent etil, ester stabil, înalt purificat, în asociere cu statine, la persoanele cu risc CV înalt sau foarte înalt, la care nivelul TG rămâne ridicat după măsurile de optimizare a stilului de viață și tratamentul cu statine.

Bibliografie:

1. Singh G, Correa R. Fibrate Medications. StatPearls [Internet]. 2025 [cited 2025 Jul 14]; Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31613536/
2. Wong T, Brault L, Gasparotto E, Vallée R, Morvan PY, Ferrières V, et al. Formation of amphiphilic molecules from the most common marine polysaccharides, toward a sustainable alternative? Molecules [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 Jul 14];26(15). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34361598/
3. Packard CJ, Pirillo A, Tsimikas S, Ference BA, Catapano AL. Exploring apolipoprotein C-III: pathophysiological and pharmacological relevance. Cardiovasc Res [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Jul 15];119(18):2843. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11484501/
4. Bard JM, Parra HJ, Camare R, Luc G, Ziegler O, Dachet C, et al. A multicenter comparison of the effects of simvastatin and fenofibrate therapy in severe primary hypercholesterolemia, with particular emphasis on lipoproteins defined by their apolipoprotein composition. Metabolism [Internet]. 1992 [cited 2025 Jul 14];41(5):498–503. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1588829/
5. Bruckert E, Dejager S, Chapman MJ. Ciprofibrate therapy normalises the atherogenic low-density lipoprotein subspecies profile in combined hyperlipidemia. Atherosclerosis [Internet]. 1993 [cited 2025 Jul 14];100(1):91–102. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8318067/
6. De Graaf J, Hendriks JCM, Demacker PNM, Stalenhoef AFH. Identification of multiple dense LDL subfractions with enhanced susceptibility to in vitro oxidation among hypertriglyceridemic subjects: Normalization after clofibrate treatment. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 1993 [cited 2025 Jul 14];13(5):712–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8485123/
7. Tikkanen M. Fibric acid derivatives. Curr Opin Lipidol [Internet]. 1992 [cited 2025 Jul 14];3:29–33. Available from: https://researchportal.helsinki.fi/en/publications/fibric-acid-derivatives
8. Keating GM, Ormrod D. Micronised fenofibrate: An updated review of its clinical efficacy in the management of dyslipidaemia. Drugs [Internet]. 2002 [cited 2025 Jul 15];62(13):1909–44. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12215067/
9. Adkins JC, Faulds D. Micronised fenofibrate: A review of its pharmacodynamic properties and clinical efficacy in the management of dyslipidaemia. Drugs [Internet]. 1997 [cited 2025 Jul 15];54(4):615–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9339964/
10. Farnier M. Update on the clinical utility of fenofibrate in mixed dyslipidemias: mechanisms of action and rational prescribing. Vasc Health Risk Manag [Internet]. 2008 [cited 2025 Jul 15];4(5):991. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2605343/
11. Bard JM, Parra HJ, Camare R, Luc G, Ziegler O, Dachet C, et al. A multicenter comparison of the effects of simvastatin and fenofibrate therapy in severe primary hypercholesterolemia, with particular emphasis on lipoproteins defined by their apolipoprotein composition. Metabolism [Internet]. 1992 [cited 2025 Jul 14];41(5):498–503. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1588829/
12. Lussier-Cacan S, Bard JM, Boulet L, Nestruck AC, Grothé AM, Fruchart JC, et al. Lipoprotein composition changes induced by fenofibrate in dysbetalipoproteinemia type III. Atherosclerosis. 1989;78(2–3):167–82.
13. Heller F, Harvengt C. Effects of clofibrate, bezafibrate, fenofibrate and probucol on plasma lipolytic enzymes in normolipaemic subjects. Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 1983 Jan [cited 2025 Jul 15];25(1):57–63. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/BF00544015
14. Heller F, Harvengt C. Effects of clofibrate, bezafibrate, fenofibrate and probucol on plasma lipolytic enzymes in normolipaemic subjects. Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 1983 Jan [cited 2025 Jul 14];25(1):57–63. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/BF00544015

15. Forte TM, Sharma V, Ryan RO. Apolipoprotein A-V gene therapy for disease prevention / treatment: A critical analysis. J Biomed Res [Internet]. 2016 [cited 2025 Jul 14];30(2):88–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26679785/
16. Schoonjans K, Watanabe M, Suzuki H, Mahfoudi A, Krey G, Wahli W, et al. Induction of the acyl-coenzyme A synthetase gene by fibrates and fatty acids is mediated by a peroxisome proliferator response element in the C promoter. Journal of Biological Chemistry [Internet]. 1995 Aug 18 [cited 2025 Jul 14];270(33):19269–76. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7642600/
17. D'Costa MA, Angel A. Inhibition of hormone-stimulated lipolysis by clofibrate. A possible mechanism for its hypolipidemic action. J Clin Invest [Internet]. 1975 [cited 2025 Jul 14];55(1):138–48. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/162783/
18. Deerochanawong C, Kim SG, Chang YC. Role of Fenofibrate Use in Dyslipidemia and Related Comorbidities in the Asian Population: A Narrative Review. Diabetes Metab J [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2025 Jul 14];48(2):184–95. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38273789/
19. Caslake MJ, Packard CJ, Gaw A, Murray E, Griffin BA, Vallance BD, et al. Fenofibrate and LDL metabolic heterogeneity in hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 1993 [cited 2025 Jul 14];13(5):702–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8485122/
20. Singh G, Correa R. Fibrate Medications. StatPearls [Internet]. 2025 [cited 2025 Jul 14]; Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31613536/
21. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. Circulation [Internet]. 1998 Nov 10 [cited 2025 Jul 14];98(19):2088–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9808609/
22. Mann CJ, Yen FT, Grant AM, Bihain BE. Mechanism of plasma cholesteryl ester transfer in hypertriglyceridemia. Journal of Clinical Investigation [Internet]. 1991 [cited 2025 Jul 14];88(6):2059–66. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1752964/
23. Vu-Dac N, Schoonjans K, Kosykh V, Dallongeville J, Fruchart JC, Staels B, et al. Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor. Journal of Clinical Investigation [Internet]. 1995 [cited 2025 Jul 14];96(2):741–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7635967/
24. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. J Lipid Res [Internet]. 1996 [cited 2025 Jul 14];37(5):907–25. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8725145/
25. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. J Lipid Res [Internet]. 1996 [cited 2025 Jul 14];37(5):907–25. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8725145/
26. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. The peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. Biochimica et Biophysica Acta - Lipids and Lipid Metabolism [Internet]. 1996 Jul 26 [cited 2025 Jul 14];1302(2):93–109. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8695669/
27. Auboeuf D, Rieusset J, Fajas L, Vallier P, Frering V, Riou JP, et al. Tissue Distribution and Quantification of the Expression of mRNAs of Peroxisome Proliferator–Activated Receptors and Liver X Receptor-α in Humans: No Alteration in Adipose Tissue of Obese and NIDDM Patients. Diabetes [Internet]. 1997 Aug 1 [cited 2025 Jul 14];46(8):1319–27. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9231657/
28. Kliewer SA, Sundseth SS, Jones SA, Brown PJ, Wisely GB, Koble CS, et al. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors α and γ. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1997 Apr 29 [cited 2025 Jul 14];94(9):4318–23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9113987/

29. Forman BM, Chen J, Evans RM. Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors α and δ. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1997 Apr 29 [cited 2025 Jul 14];94(9):4312–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9113986/
30. Staels B, Vu-Dac N, Kosykh VA, Saladin R, Fruchart JC, Dallongeville J, et al. Fibrates downregulate apolipoprotein C-III expression independent of induction of peroxisomal acyl coenzyme a oxidase: A potential mechanism for the hypolipidemic action of fibrates. Journal of Clinical Investigation [Internet]. 1995 [cited 2025 Jul 14];95(2):705–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7860752/
31. Staels B, Vu-Dac N, Kosykh VA, Saladin R, Fruchart JC, Dallongeville J, et al. Fibrates downregulate apolipoprotein C-III expression independent of induction of peroxisomal acyl coenzyme a oxidase: A potential mechanism for the hypolipidemic action of fibrates. Journal of Clinical Investigation [Internet]. 1995 [cited 2025 Jul 14];95(2):705–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7860752/
32. Vu-Dac N, Schoonjans K, Laine B, Fruchart JC, Auwerx J, Staels B. Negative regulation of the human apolipoprotein A-I promoter by fibrates can be attenuated by the interaction of the peroxisome proliferator-activated receptor with its response element. J Biol Chem [Internet]. 1994 Dec 9 [cited 2025 Jul 14];269(49):31012–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7983038/
33. Lussier-Cacan S, Bard JM, Boulet L, Nestruck AC, Grothé AM, Fruchart JC, et al. Lipoprotein composition changes induced by fenofibrate in dysbetalipoproteinemia type III. Atherosclerosis. 1989;78(2–3):167–82.
34. Fruchart JC. Peroxisome proliferator-activated receptor-α activation and high-density lipoprotein metabolism. American Journal of Cardiology [Internet]. 2001 Dec 20 [cited 2025 Jul 15];88(12 SUPPL.):24–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11788127/
35. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: Primary-Prevention Trial with Gemfibrozil in Middle-Aged Men with Dyslipidemia. New England Journal of Medicine [Internet]. 1987 Nov 12 [cited 2025 Jul 14];317(20):1237–45. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3313041/
36. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Men with Low Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol. New England Journal of Medicine [Internet]. 1999 Aug 5 [cited 2025 Jul 14];341(6):410–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10438259/
37. Behar S, Brunner D, Kaplinsky E, Mandelzweig L, Benderly M. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: The bezafibrate infarction prevention (BIP) study. Circulation [Internet]. 2000 Jul 4 [cited 2025 Jul 15];102(1):21–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10880410/
38. Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. BMJ : British Medical Journal [Internet]. 2002 Nov 16 [cited 2025 Jul 15];325(7373):1139. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC133451/
39. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): Randomised controlled trial. Lancet [Internet]. 2005 Nov 26 [cited 2025 Jul 15];366(9500):1849–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16310551/
40. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse III JR, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. New England Journal of Medicine [Internet]. 2010 Apr 29 [cited 2025 Jul 15];362(17):1563–74. Available from: https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1001282

41. Stamler J. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. JAMA [Internet]. 1975 Jan 27 [cited 2025 Jul 14];231(4):360–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1088963/
42. Oliver MF, Heady JA, Morris JN, Cooper J, Geizerova H, Gyarfas I, et al. A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Report from the Committee of Principal Investigators. Heart [Internet]. 1978 Oct 1 [cited 2025 Jul 15];40(10):1069–118. Available from: https://scispace.com/papers/a-co-operative-trial-in-the-primary-prevention-of-ischaemic-1xm8ewbe7h
43. Steiner G, Hamsten A, Hosking J, Stewart D, McLaughlin P, Gladstone P, et al. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. Lancet [Internet]. 2001 Mar 24 [cited 2025 Jul 14];357(9260):905–10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11289345/
44. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, et al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. New England Journal of Medicine [Internet]. 2022 Nov 24 [cited 2025 Jul 15];387(21):1923–34. Available from: https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2210645
45. Alekoumbides A, Ammons JC, Bicknell JM, Bingel AGA, Chun W, David NJ, et al. The treatment of cerebrovascular disease with clofibrate: Final report of the veterans administration cooperative study of atherosclerosis, Neurology section. Stroke [Internet]. 1973 [cited 2025 Jul 15];4(4):684–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4723698/
46. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): Randomised controlled trial. Lancet [Internet]. 2005 Nov 26 [cited 2025 Jul 15];366(9500):1849–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16310551/
47. Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, Dhanjil S, Nicolaides AN, Mahmood S, et al. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: A double-blind placebo- controlled study of bezafibrate: The St. Mary's, Ealing, Northwick Park diabetes cardiovascular disease prevention (SENDCAP) study. Diabetes Care [Internet]. 1998 [cited 2025 Jul 15];21(4):641–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9571357/
48. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Mänttäri M, Heinonen OP, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study: Implications for treatment. Circulation [Internet]. 1992 [cited 2025 Jul 15];85(1):37–45. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1728471/
49. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, et al. Effects of Fenofibrate Treatment on Cardiovascular Disease Risk in 9,795 Individuals With Type 2 Diabetes and Various Components of the Metabolic Syndrome: The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. Diabetes Care [Internet]. 2009 Mar [cited 2025 Jul 15];32(3):493. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2646035/
50. Rubins HB, Davenport J, Babikian V, Brass LM, Collins D, Wexler L, et al. Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol the veterans affairs HDL intervention trial (VA-HIT). Circulation [Internet]. 2001 Jun 12 [cited 2025 Jul 15];103(23):2828–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11401940/
51. Elam M, Lovato L, Ginsberg H. The ACCORD-Lipid study: Implications for treatment of dyslipidemia in Type 2 diabetes mellitus. Clin Lipidol [Internet]. 2011 Feb [cited 2025 Jul 15];6(1):9–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26207146/
52. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. JAMA [Internet]. 2020 Dec 8 [cited

2025 Jul 15];324(22):2268–80. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2773120
53. Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. New England Journal of Medicine [Internet]. 2011 Dec 15 [cited 2025 Jul 15];365(24):2255–67. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22085343/
54. Bhatt DL, Steg PG, Brinton EA, Jacobson TA, Miller M, Tardif JC, et al. Rationale and design of REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl–Intervention Trial. Clin Cardiol [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2025 Jul 15];40(3):138–48. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28294373/
55. Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: The action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) eye study. Ophthalmology [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2025 Jul 15];121(12):2443–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25172198/
56. Meer E, Bavinger JC, Yu Y, Vanderbeek BL. Association of Fenofibrate Use and the Risk of Progression to Vision-Threatening Diabetic Retinopathy. JAMA Ophthalmol [Internet]. 2022 May 1 [cited 2025 Jul 15];140(5):529–32. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35389455/
57. Kim NH, Choi J, Kim YH, Lee H, Kim SG. Addition of fenofibrate to statins is associated with risk reduction of diabetic retinopathy progression in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome: A propensity-matched cohort study. Diabetes Metab [Internet]. 2023 May 1 [cited 2025 Jul 15];49(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36720383/
58. Keech A& D, Paul & Davis, Timothy & Donoghoe, Mark & Laakso. Protection against nephropathy with fenofibrate in type 2 diabetes mellitus: The FIELD study. In: 120. 2009. p. 419–20.
59. Ferreira JP, Vasques-Nóvoa F, Ferrão D, Saraiva F, Falcão-Pires I, Ergio Neves JS, et al. Fenofibrate and Heart Failure Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: Analysis From ACCORD. Diabetes Care [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 Jul 15];45(7):1584–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35320363/
60. The effect of fibrates on lowering low-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular risk reduction: a systemic review and meta-analysis - PubMed [Internet]. [cited 2025 Jul 15]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37855457/
61. Thorlund K, Imberger G, Johnston BC, Walsh M, Awad T, Thabane L, et al. Evolution of heterogeneity (I2) estimates and their 95% confidence intervals in large meta-analyses. PLoS One [Internet]. 2012 Jul 25 [cited 2025 Jul 15];7(7). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22848355/
62. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Borén J, Aguilar-Salinas CA, Averna M, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: Metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies-a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J [Internet]. 2021 Dec 14 [cited 2025 Jul 15];42(47):4791–806. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34472586/
63. Tirosh A, Rudich A, Shochat T, Tekes-Manova D, Israeli E, Henkin Y, et al. Changes in triglyceride levels and risk for coronary heart disease in young men. Ann Intern Med [Internet]. 2007 Sep 18 [cited 2025 Jul 15];147(6):377–85. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17876021/
64. Press Release: European Medicines Agency recommends use of fibrates as second-line treatment – European Sources Online [Internet]. [cited 2025 Jul 16]. Available from: https://www.europeansources.info/record/press-release-european-medicines-agency-recommends-use-of-fibrates-as-second-line-treatment/
65. EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fibrates-article-31-referral-annex-ii_en.pdf. fibrates-article-31-referral-annex.

66. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medical. https://www.anm.ro › DCI › 2024_Fenofibratum. 2022.
67. Singh G, Correa R. Fibrate Medications. StatPearls [Internet]. 2023 May 1 [cited 2025 Jul 15]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547756/
68. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety Considerations with Fibrate Therapy. American Journal of Cardiology [Internet]. 2007 Mar 19 [cited 2025 Jul 15];99(6 SUPPL. 1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17368275/
69. Handelsman Y, Jellinger PS, Guerin CK, Bloomgarden ZT, Brinton EA, Budoff MJ, et al. Consensus statement by the American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology on the management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease algorithm-2020 executive summary. Endocrine Practice [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 Jul 15];26(10):1196–224. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33471721/
70. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Jul 6];41(1):111–88. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455
71. Visseren F, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J [Internet]. 2021 Sep 7 [cited 2025 Jul 5];42(34):3227–337. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34458905/
72. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023 Oct 14;44(39):4043–140.
73. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of care in diabetes—2025. Diabetes Care [Internet]. 2025 Jan 1 [cited 2025 Jul 6];48(1 Suppl 1):S207–38. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39651970/
74. Jump DB, Depner CM, Tripathy S. Omega-3 fatty acid supplementation and cardiovascular disease. J Lipid Res [Internet]. 2012 Dec [cited 2025 Jul 18];53(12):2525–45. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22904344/
75. Goldberg RB, Stone NJ, Grundy SM. The 2018 aha/acc/aacvpr/ aapa/abc/acpm/ada/ags/ apha/aspc/nla/pcna* guidelines on the management of blood cholesterol in diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2025 Jul 6];43(8):1673–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32669405/
76. Toth PP, Philip S, Hull M, Granowitz C. Association of Elevated Triglycerides With Increased Cardiovascular Risk and Direct Costs in Statin-Treated Patients. Mayo Clin Proc [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2025 Jul 18];94(9):1670–80. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31405751/
77. Varbo A, Benn M, Tybjærg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2013 Jan 29 [cited 2025 Jul 18];61(4):427–36. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23265341/
78. Ganda OP, Bhatt DL, Mason RP, Miller M, Boden WE. Unmet Need for Adjunctive Dyslipidemia Therapy in Hypertriglyceridemia Management. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2018 Jul 17 [cited 2025 Jul 18];72(3):330–43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29935936/
79. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): Randomised controlled trial. Lancet [Internet]. 2005 Nov 26 [cited 2025 Jul 18];366(9500):1849–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16310551/

80. HN G, MB E, LC L, JR C, LA L, P L, et al. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. New England Journal of Medicine [Internet]. 2010 Apr 29 [cited 2025 Jul 18];362(17):1563–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20228404/
81. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. New England Journal of Medicine [Internet]. 2019 Jan 3 [cited 2025 Jul 18];380(1):11–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415628/
82. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. Lancet [Internet]. 2007 Mar 31 [cited 2025 Jul 18];369(9567):1090–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17398308/
83. Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ, Stein E, Isaacsohn JL, Braeckman RA, et al. Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study). American Journal of Cardiology [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2025 Jul 18];110(7):984–92. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22819432/
84. Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, placebo-controlled, randomized, double-blind, 12-week study with an open-label extension [MARINE] Trial). American Journal of Cardiology [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2025 Jul 18];108(5):682–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21683321/
85. Ballantyne CM, Bays HE, Philip S, Doyle RT, Braeckman RA, Stirtan WG, et al. Icosapent ethyl (eicosapentaenoic acid ethyl ester): Effects on remnant-like particle cholesterol from the MARINE and ANCHOR studies. Atherosclerosis [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2025 Jul 18];253:81–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27596132/
86. Oscarsson J, Hurt-Camejo E. Omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and their mechanisms of action on apolipoprotein B-containing lipoproteins in humans: A review. Lipids Health Dis [Internet]. 2017 Aug 10 [cited 2025 Jul 18];16(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28797250/
87. Bays HE, Tighe AP, Sadovsky R, Davidson MH. Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: Physiologic mechanisms of action and clinical implications. Expert Rev Cardiovasc Ther [Internet]. 2008 Mar [cited 2025 Jul 18];6(3):391–409. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18327998/
88. Jin HH, Jiang JG. Phosphatidic acid phosphatase and diacylglycerol acyltransferase: Potential targets for metabolic engineering of microorganism oil. J Agric Food Chem [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2025 Jul 18];63(12):3067–77. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25672855/
89. Bays HE, Tighe AP, Sadovsky R, Davidson MH. Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: Physiologic mechanisms of action and clinical implications. Expert Rev Cardiovasc Ther [Internet]. 2008 Mar [cited 2025 Jul 18];6(3):391–409. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18327998/
90. Chinetti G, Lestavel S, Fruchart JC, Clavey V, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor α reduces cholesterol esterification in macrophages. Circ Res [Internet]. 2003 Feb 7 [cited 2025 Jul 18];92(2):212–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12574149/
91. Nelson JR, Budoff MJ, Wani OR, Le V, Patel DK, Nelson A, et al. EPA's pleiotropic mechanisms of action: a narrative review. Postgrad Med [Internet]. 2021 [cited 2025 Jul 19];133(6):651–64. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33900135/

92. Bays HE, Ballantyne CM, Braeckman RA, Stirtan WG, Soni PN. Icosapent ethyl, a pure ethyl ester of eicosapentaenoic acid: Effects on circulating markers of inflammation from the MARINE and ANCHOR studies. American Journal of Cardiovascular Drugs [Internet]. 2013 Feb [cited 2025 Jul 18];13(1):37–46. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23325450/
93. Wautier JL, Wautier MP. Pro- and Anti-Inflammatory Prostaglandins and Cytokines in Humans: A Mini Review. Int J Mol Sci [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2025 Jul 18];24(11). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37298597/
94. Martínez-Fernández L, Laiglesia LM, Huerta AE, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ. Omega-3 fatty acids and adipose tissue function in obesity and metabolic syndrome. Prostaglandins Other Lipid Mediat [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2025 Jul 20];121(Pt A):24–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26219838/
95. Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: Guardians of the body. Annu Rev Immunol [Internet]. 2009 [cited 2025 Jul 18];27:229–65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19302040/
96. Takata Y, Kitami Y, Yang ZH, Nakamura M, Okura T, Hiwada K. Vascular inflammation is negatively autoregulated by interaction between CCAAT/enhancer-binding protein-δ and peroxisome proliferator-activated receptor-γ. Circ Res [Internet]. 2002 Sep 6 [cited 2025 Jul 18];91(5):427–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12215492/
97. Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The peroxisome proliferator-activated receptor-γ is a negative regulator of macrophage activation. Nature [Internet]. 1998 Jan 1 [cited 2025 Jul 18];391(6662):79–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9422508/
98. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF-κB signaling in inflammation. Signal Transduct Target Ther [Internet]. 2017 [cited 2025 Jul 18];2. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29158945/
99. Grdic Rajkovic M, Rumora L, Barisic K. The paraoxonase 1, 2 and 3 in humans. Biochem Med (Zagreb) [Internet]. 2011 [cited 2025 Jul 18];21(2):122–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22135851/
100. Golzari MH, Javanbakht MH, Ghaedi E, Mohammadi H, Djalali M. Effect of Eicosapentaenoic Acid Supplementation on Paraoxonase 2 Gene Expression in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a Randomized Double-blind Clinical Trial. Clin Nutr Res [Internet]. 2019 [cited 2025 Jul 18];8(1):17. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30746344/
101. Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E, Moncada S, Vane JR. EICOSAPENTAENOIC ACID AND PREVENTION OF THROMBOSIS AND ATHEROSCLEROSIS? The Lancet [Internet]. 1978 Jul 15 [cited 2025 Jul 18];312(8081):117–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/78322/
102. Gong Y, Lin M, Piao L, Li X, Yang F, Zhang J, et al. Aspirin enhances protective effect of fish oil against thrombosis and injury-induced vascular remodelling. Br J Pharmacol [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2025 Jul 18];172(23):5647–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25339093/
103. Williams JA, Batten SE, Harris M, Rockett BD, Shaikh SR, Stillwell W, et al. Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids segregate differently between raft and nonraft domains. Biophys J [Internet]. 2012 Jul 18 [cited 2025 Jul 18];103(2):228–37. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22853900/
104. Mason RP, Dawoud H, Jacob RF, Sherratt SCR, Malinski T. Eicosapentaenoic acid improves endothelial function and nitric oxide bioavailability in a manner that is enhanced in combination with a statin. Biomedicine and Pharmacotherapy [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2025 Jul 18];103:1231–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29864903/
105. Mason RP, Jacob RF. Eicosapentaenoic acid inhibits glucose-induced membrane cholesterol crystalline domain formation through a potent antioxidant mechanism. Biochimica et Biophysica Acta

(BBA) - Biomembranes [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2025 Jul 18];1848(2):502–9. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005273614003514
106. Moreno C, De La Cruz A, Oliveras A, Kharche SR, Guizy M, Comes N, et al. Marine n-3 PUFAs modulate IKs gating, channel expression, and location in membrane microdomains. Cardiovasc Res [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2025 Jul 18];105(2):223–32. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25497550/
107. Tousoulis D, Kampoli AM, Tentolouris Nikolaos Papageorgiou C, Stefanadis C. The Role of Nitric Oxide on Endothelial Function. Curr Vasc Pharmacol [Internet]. 2011 Dec 26 [cited 2025 Jul 18];10(1):4–18. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22112350/
108. Nishio R, Shinke T, Otake H, Nakagawa M, Nagoshi R, Inoue T, et al. Stabilizing effect of combined eicosapentaenoic acid and statin therapy on coronary thin-cap fibroatheroma. Atherosclerosis [Internet]. 2014 [cited 2025 Jul 18];234(1):114–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24637411/
109. Nelson JR, Wani O, May HT, Budoff M. Potential benefits of eicosapentaenoic acid on atherosclerotic plaques. Vascul Pharmacol [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2025 Jul 18];91:1–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28263852/
110. Steffen BT, Steffen LM, Liang S, Tracy R, Jenny NS, Tsai MY. n-3 and n-6 Fatty acids are independently associated with lipoprotein-associated phospholipase A2 in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. British Journal of Nutrition [Internet]. 2013 Nov 14 [cited 2025 Jul 20];110(9):1664–71. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23551952/
111. Fras Z, Tršan J, Banach M. On the present and future role of Lp-PLA2 in atherosclerosis-related cardiovascular risk prediction and management. Archives of Medical Science [Internet]. 2021 Jul 16 [cited 2025 Jul 20];17(4):954–64. Available from: https://www.archivesofmedicalscience.com/On-the-present-and-future-role-of-Lp-PLA2-in-atherosclerosis-related-cardiovascular,116496,0,2.html
112. Tsunoda F, Lamon-Fava S, Asztalos BF, Iyer LK, Richardson K, Schaefer EJ. Effects of oral eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on human peripheral blood mononuclear cell gene expression. Atherosclerosis [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2025 Jul 20];241(2):400–8. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021915015013167
113. Gower RM, Wu H, Foster GA, Devaraj S, Jialal I, Ballantyne CM, et al. CD11c/CD18 Expression is upregulated on blood monocytes during hypertriglyceridemia and enhances adhesion to vascular cell adhesion molecule-1. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 2011 Jan [cited 2025 Jul 18];31(1):160–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21030716/
114. Pickett JR, Wu Y, Zacchi LF, Ta HT. Targeting endothelial vascular cell adhesion molecule-1 in atherosclerosis: drug discovery and development of vascular cell adhesion molecule-1-directed novel therapeutics. Cardiovasc Res [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2025 Jul 18];119(13):2278–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37595265/
115. Huang X, Wang Z, Zhong Y, Jiang Y, Chen S, Chen J, et al. A versatile strategy for broadening light absorption to ultraviolet–visible region on Zr-based MOF photocatalysts for efficient CO2 reduction. Chemical Engineering Journal [Internet]. 2025 Mar 1 [cited 2025 Jul 18];507:160812. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S138589472501633X
116. Foks AC, Lichtman AH, Kuiper J. Treating atherosclerosis with regulatory T cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 2015 Feb 2 [cited 2025 Jul 18];35(2):280–7. Available from: /doi/pdf/10.1161/ATVBAHA.114.303568?download=true
117. Bhatt DL, Libby P, Mason RP. Emerging Pathways of Action of Eicosapentaenoic Acid (EPA). JACC Basic Transl Sci [Internet]. 2025 Mar 1 [cited 2025 Jul 18];10(3):396. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12013833/

118. Reilly NA, Dekkers KF, Molenaar J, Arumugam S, Kuipers TB, Ariyurek Y, et al. EPA Induces an Anti-Inflammatory Transcriptome in T Cells, Implicating a Triglyceride-Independent Pathway in Cardiovascular Risk Reduction. JACC Basic Transl Sci [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2025 Jul 18];10(3):383. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12013851/
119. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. Lancet [Internet]. 2007 Mar 31 [cited 2025 Jul 18];369(9567):1090–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17398308/
120. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. New England Journal of Medicine [Internet]. 2019 Jan 3 [cited 2025 Jul 18];380(1):11–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415628/
121. Sayah N, Bhatt DL, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Icosapent ethyl following acute coronary syndrome: the REDUCE-IT trial. Eur Heart J [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2025 Jul 18];45(13):1173–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38252107/
122. Gaba P, Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, et al. Prevention of Cardiovascular Events and Mortality With Icosapent Ethyl in Patients With Prior Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2022 May 3 [cited 2025 Jul 18];79(17):1660–71. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35483753/
123. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. New England Journal of Medicine [Internet]. 2019 Jan 3 [cited 2025 Jul 18];380(1):11–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415628/
124. Gencer B, Djousse L, Al-Ramady OT, Cook NR, Manson JAE, Albert CM. Effect of Long-Term Marine -3 Fatty Acids Supplementation on the Risk of Atrial Fibrillation in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Circulation [Internet]. 2021 Dec 21 [cited 2025 Jul 18];144(25):1981–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34612056/
125. Kalstad AA, Myhre PL, Laake K, Tveit SH, Schmidt rik B, Smith P, et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Elderly Patients after Myocardial Infarction: A Randomized, Controlled Trial. Circulation [Internet]. 2021 Feb 9 [cited 2025 Jul 18];143(6):528–39. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052209?download=true
126. Sayah N, Bhatt DL, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Icosapent ethyl following acute coronary syndrome: the REDUCE-IT trial. Eur Heart J [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2025 Jul 18];45(13):1173–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38252107/
127. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. JAMA - Journal of the American Medical Association [Internet]. 2020 Dec 8 [cited 2025 Jul 18];324(22):2268–80. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33190147/
128. Mason RP, Libby P, Bhatt DL. Emerging Mechanisms of Cardiovascular Protection for the Omega-3 Fatty Acid Eicosapentaenoic Acid. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 2020 May 1 [cited 2025 Jul 19];40(5):1135–47. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32212849/
129. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: Nutrition or pharmacology? Br J Clin Pharmacol [Internet]. 2013 Mar [cited 2025 Jul 19];75(3):645–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22765297/

130. Miyauchi K, Iwata H, Nishizaki Y, Inoue T, Hirayama A, Kimura K, et al. Randomized Trial for Evaluation in Secondary Prevention Efficacy of Combination Therapy-Statin and Eicosapentaenoic Acid (RESPECT-EPA). Circulation [Internet]. 2024 Aug 6 [cited 2025 Jul 18];150(6):425–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38873793/
131. Yokoyama Y, Kuno T, Morita SX, Slipczuk L, Takagi H, Briasoulis A, et al. Eicosapentaenoic Acid for Cardiovascular Events Reduction- Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: EPA and cardiovascular outcomes. J Cardiol [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 Jul 18];80(5):416–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35914996/
132. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2020 Feb 29 [cited 2025 Jul 18];2020(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32114706/
133. Vazkepa | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cited 2025 Jul 18]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vazkepa
134. Schwartz Gg S, Pg SM, Dl B, Va B, Diaz R, Jm E, et al. Corrigendum to: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J [Internet]. 2020 Nov 21 [cited 2025 Jul 5];41(44):4255–4255. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz826
135. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J [Internet]. 2023 Oct 14 [cited 2025 Jul 18];44(39):4043–140. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37622663/
136. Patel SB, Wyne KL, Afreen S, Belalcazar LM, Bird MD, Coles S, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline on Pharmacologic Management of Adults With Dyslipidemia. Endocrine Practice [Internet]. 2025 Feb 1 [cited 2025 Jul 18];31(2):236–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39919851/

Capitolul 40.4. Terapii aditive (ezetimib, inhibitori PCSK9, acid bempedoic)

Laura Gaiță

40.4.1. Inhibitorii absorbției intestinale de colesterol (ezetimibul)

În tratamentul hipercolesterolemiilor și dislipidemiilor mixte, în cazul în care ținta LDLc nu este atinsă prin administrarea dozei maxime tolerate sau permise de statină, se recomandă, de regulă, intensificarea tratamentului prin asocierea de ezetimib, ca a doua linie terapeutică. Același preparat este recomandat, inițial în monoterapie, ulterior posibil în asociere cu alți agenți farmacologici hipolipemianți, în cazul unei intoleranțe la statine, conform ghidului Societății Europene de Cardiologie.[1] Algoritmul terapeutic în dislipidemii este prezentat, în detaliu, în capitolul 39.

Ezetimibul este un inhibitor selectiv al absorbției intestinale a colesterolului alimentar și biliar și acționează la nivelul marginii în perie a enterocitelor prin inhibiția proteinei de transport Niemann-Pick C1-like protein 1 (NPC1L1) și reducerea absorbției colesterolului cu peste 50%. Astfel, apare întreruperea circuitului hepato-entero-hepatic, cu reducerea aportului de colesterol către ficat, reducerea concentrației de colesterol din hepatocit, stimularea, prin up-regulation, a transcripției receptorului de LDL, cu creșterea expresiei receptorului pe suprafața celulară, creșterea numărului de particule captate și reducerea concentrației particulelor LDL și a precursorilor acestora din sânge.[1,2]

În ceea ce privește farmacocinetica, ezetimibul se absoarbe repede și este metabolizat în proporție de peste 80% în forma sa farmacologic activă, ezetimib-glucuronid. Ezetimibul total (suma ambelor sale forme) atinge peak-ul concentrației plasmatice în cel mult 1-2 ore post-administrare, urmată de reciclare enterohepatică și eliminare, în principal, pe cale fecală și doar parțial pe cale urinară. Deoarece timpul de înjumătățire este de aproximativ 22 ore, se recomandă a fi administrat o dată pe zi, indiferent de momentul zilei, fără a se ține cont de momentul meselor.[3]

Efectul tratamentului cu ezetimib asupra profilului lipidic constă în *reducerea LDLc cu 15-22%* în monoterapie într-o doză de 10 mg/zi, deși există variații interindividuale crescute și cu *aproximativ 65% în asociere cu o statină* administrată în doza maximă permisă. Totodată, administrarea de ezetimib contribuie la o *reducere* cu aproximativ *8% a trigliceridelor serice*, cu *13% a colesterolului total*, cu aproximativ *17% a Apo B*, cu o *reducere ușoară a Lp(a)* și cu o *creștere ușoară a HDLc*.[1, 4-7]

Acest preparat a dovedit efecte benefice asupra morbidității și mortalității cardiovasculare în studii precum *IMPROVE-IT* (The Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) care a inclus pacienți post-sindrom coronarian acut, la care a fost comparat efectul tratamentului cu asociere de ezetimib și simvastatină cu simvastatina în monoterapie. Rezultatele au indicat reducerea semnificativă a obiectivului compozit primar ce a inclus mortalitate cardiovasculară, evenimente coronariene majore (infarct miocardic nonfatal, angină instabilă documentată ce necesită internare sau revascularizare coronariană după cel puțin 30 zile după randomizare) și accident vascular cerebral nonfatal.[8]

Tratamentul cu ezetimib este *indicat în hipercolesterolemii*, inclusiv în hipercolesterolemiile familiale, în dislipidemiile mixte și pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare la pacienții cu boală coronariană sau antecedente de sindrom coronarian acut, în asociere cu o statină. Totodată, tratamentul cu ezetimib este recomandat în asociere cu măsurile dietetice la pacienții cu *sitosterolemie familială*, cunoscută și sub denumirea de fitosterolemie, o afecțiune genetică autozomal recesivă, foarte rară, întâlnită la aproximativ 1/1.000.000-5.000.000 persoane, caracterizată prin creșterea absorbției intestinale și reducerea excreției biliare de sterol.[9-10]

În ceea ce privește *efectele adverse*, administrarea de ezetimib este asociată, în unele cazuri, cu apariția de miopatie cu mialgii și creșterea creatinkinazei, creșterea transaminazelor, tulburări gastrointestinale (dureri abdominale, diaree, meteorism, dispepsie) sau cefalee, simptome sau semne asemănătoare celor din tratamentul cu statine, uneori dificil de discriminat între clasele farmacologice deoarece în majoritatea cazurilor, preparatele se administrează în asociere. Cu toate acestea, asocierea ezetimibului la statine nu pare să crească suplimentar incidența miopatiei. Și contraindicațiile administrării de ezetimib sunt asemănătoare celor ale tratamentului cu statine și includ hipersensibilitatea la produs, sarcina, alăptarea sau prezența unei boli hepatice active severe.[1,11]

Ezetimibul se administrează pe cale orală, zilnic, *în doză de 10 mg* care nu necesită ajustare în afectarea hepatică ușoară sau în afectarea renală ușoară-severă.

Există, în prezent, numeroase variante de combinații în doză fixă de atorvastatină sau rosuvastatină cu ezetimib care se pot administra, astfel, împreună, cu creșterea aderenței pacienților la tratamentul hipolipemiant combinat.[1]

40.4.2. Modulatorii de PCSK9

Dacă în tratamentul hipercolesterolemiilor sau dislipidemiilor mixte, ținta LDLc nu este atinsă prin administrarea de statină și ezetimib, se recomandă inițierea unui modulator de PCSK9 (proprotein-convertază subtilizin/kexină de tip 9) - fie un *inhibitor de PCSK9* sub formă de anticorpi monoclonali anti-PCSK9, fie terapie de tip *siRNA* (small interfering RNA) care inhibă sinteza PCSK9.[1] Algoritmul terapeutic în dislipidemii este prezentat, în detaliu, în capitolul 39.

PCSK9 este o protează exprimată intens la nivel hepatic care se leagă de receptorul LDL, cu internalizarea complexului în momentul captării unei particule de LDL, creșterea degradării intracelulare a receptorului prin catabolizarea sa la nivel lizozomal, scăderea numărului de receptori disponibili pe suprafața celulară și, astfel, cu reducerea captării unor noi particule de LDL și creșterea concentrației plasmatice a acestora. Prin inhibiția PCSK9 cu ajutorul a diverse modalități terapeutice, are loc reducerea degradării receptorilor LDL, cu creșterea reciclării acestora, captarea mai multor particule de LDL și reducerea concentrației plasmatice a LDLc.[12,13]

Anticorpii monoclonali anti-PCSK9, *alirocumab și evolocumab*, previn legarea PCSK9 de receptorul de LDL, cu internalizarea complexului receptor LDL – particulă LDL în momentul captării acesteia, dar cu reciclarea receptorului la suprafața celulară, receptor care va putea capta o nouă particulă și, astfel, cu reducerea nivelului plasmatic al LDLc.[14,15]

Terapia de tip siRNA cu efect asupra PCSK9 este reprezentată, în prezent, de *inclisiran,* un acid ribonucleic (ARN) necodificator, sintetic, mic, dublu catenar, cu o catenă sens și una antisens care este conjugat pe catena sens cu N-acetil-galactozamină (GalNAc), pentru facilitarea captării de către hepatocite, prin intermediul unui receptor specific, reprezentat de o asialoglicoproteină. Intrahepatocitar, inclisiranul se leagă de complexul citosolic de silențiere indus de ARN, RISC (RNA-induced silencing complex), complex ce încorporează catena antisens a siRNA, prin legarea de proteina Argonaute (Ago), pe când catena sens este degradată. Complexul RISC utilizează molecula de inclisiran drept șablon pentru recunoașterea ARN mesager (ARNm) al PCSK9, cu degradarea catalitică a acestuia și reducerea consecutivă a sintezei de PCSK9, cu reducerea legării de receptorul de LDL, creșterea reciclării acestui receptor pe suprafața hepatocitelor și captarea particulelor LDL, cu reducerea concentrației plasmatice a LDLc.[16] Mecanismul de acțiune al tratamentului cu inclisiran (siRNA) este prezentat în Figura 40.4.1.

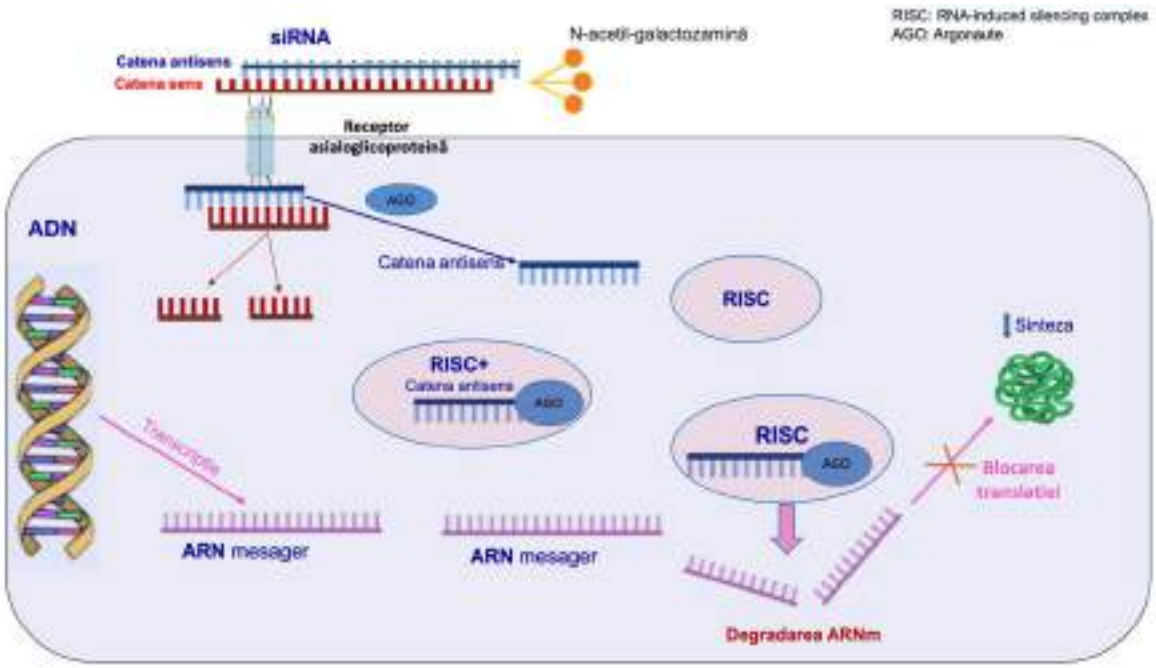


Figura 40.4.1. Mecanismul de acțiune al siRNA (inclisiran)
ADN – acid dezoxiribonucleic. ARN – acid ribonucleic. ARNm – ARN mesager. siRNA – small interfering RNA.

În legătură cu *profilul farmacocinetic*, anticorpii monoclonali (alirocumab și evolocumab) au un timp de înjumătățire de aproximativ 11-20 zile, cu supresia maximă a PCSK9 înregistrată la aproximativ 4 ore și cu reducerea maximală a LDLc înregistrată la aproximativ 1-2 săptămâni după administrare.

Inclisiranul este captat aproape în întregime de către ficat și eliminat aproape în totalitate din circulație la 24 ore după administrare, dar cu toate acestea, efectele asupra PCSK9 și LDLc sunt menținute pentru cel puțin 180 zile după inițierea tratamentului, cu o variabilitate redusă timp de 6 luni.[17-19]

Efectele modulatorilor de PCSK9 asupra profilului lipidic se traduc prin *reducerea nivelului LDLc cu 45-65%* în monoterapie, efect asemănător în cazul anticorpilor monoclonali și al inclisiranului, cu o *reducere* cu *aproximativ 85% alături de o statină de intensitate crescută* și *ezetimib,* în triplă terapie.

Suplimentar, spre deosebire de statine sau ezetimib, aceste molecule contribuie în mod semnificativ la *reducerea nivelului Lp(a) cu 20-40%,* un efect extrem de important în contextul în care, în prezent, la momentul redactării acestui tratat, nu sunt aprobate molecule pentru reducerea Lp(a) în practica medicală curentă. Totodată, modulatorii PCSK9 *reduc nivelul Apo B cu 40-50% și al trigliceridelor serice cu până la 10%* și *cresc nivelul HDLc cu până la 10%,* alături de creșterea ușoară a Apo A1.[1, 20-22]

Beneficiile cardiovasculare ale tratamentului cu modulatori ai PCSK9 au fost dovedite în numeroase studii clinice. Unul dintre cele mai cunoscute este *studiul FOURIER* (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) ce a inclus pacienți cu boală cardiovasculară aterosclerotică și un nivel al LDLc ≥70 mg/dL aflați în tratament cu statine, la care tratamentul cu evolocumab (fie 140 mg la 2 săptămâni, fie 420 mg lunar) a redus semnificativ riscul apariției obiectivului principal compozit reprezentat de deces cardiovascular, infarct miocardic nonfatal, accident vascular cerebral nonfatal, spitalizare pentru angină instabilă sau revascularizare coronariană.

Acest studiu a evidențiat importanța obținerii unui nivel al LDLc cât mai redus, în special în cazul pacienților aflați în prevenție secundară, cu un risc de evenimente cardiovasculare cu atât mai scăzut cu cât LDLc este mai scăzut și a demonstrat faptul că această scădere importantă a LDLc este sigură ("the lower the better").[23]

Un alt studiu important, *ODYSSEY OUTCOMES* (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment with Alirocumab), a inclus pacienți cu un sindrom coronarian acut recent (1-12 luni anterioare includerii) și cu un nivel al LDLc ≥70 mg/dL, un non-HDLc ≥100 mg/dL sau un nivel de Apo B ≥80 mg/dL și tratament anterior cu statină în doza maximă permisă sau tolerată. Rezultatele au indicat reducerea semnificativă a riscului compozit de deces coronarian, infarct miocardic nonfatal, accident vascular cerebral ischemic fatal sau nonfatal sau angină pectorală instabilă care a necesitat spitalizare, la pacienții tratați cu alirocumab 75 mg la fiecare 2 săptămâni, cu ajustarea dozei în condiții de orb pentru a atinge un nivel al LDLc între 25-50 mg/dL.[24]

Siguranța și eficacitatea pe termen lung a anticorpilor monoclonali anti-PCSK9 au fost dovedite și în studiul *OSLER-1 și OSLER-2* (Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol) ale căror rezultate au indicat faptul că evolocumab reduce semnificativ LDLc în comparație cu tratamentul standard, cu o reducere semnificativă a evenimentelor cardiovasculare compozite la 1 an într-un grup mixt de pacienți cu dislipidemie.[25]

Alte studii au fost efectuate cu *bococizumab*, întrerupte prematur din cauza dezvoltării de anticorpi neutralizanți împotriva acestei molecule, cu reducerea efectului său terapeutic, studiu care a evidențiat importanța monitorizării anticorpilor neutralizanți la pacienții care primesc inhibitori PCSK9.[26]

Efectele evolocumabului asupra progresiei aterosclerozei coronariene la pacienții tratați cu statine au fost evaluate în *studiul GLAGOV* (Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound) la care modificarea nominală a volumului procentual al ateromului a fost măsurată prin ultrasonografie intravasculară (IVUS), studiu care a dovedit un impact favorabil al acestui tratament.[27] Numeroase alte meta-analize ce au inclus zeci de mii de pacienți au analizat efectele tratamentului cu alirocumab sau evolocumab asupra nivelului LDLc și riscului de evenimente cardiovasculare, în condiții de siguranță, cu rezultate favorabile ce pledează pentru utilizarea acestor agenți farmacologici pentru atingerea țintelor terapeutice lipidice și în prevenția cardiovasculară.[28-30]

În ceea ce privește efectele tratamentului cu inclisiran asupra riscului cardiovascular, acestea sunt încă în evaluare, în studiile *ORION-4* (A Randomized Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes Among People With Cardiovascular Disease) și *VICTORION-2 Prevent* (Study of Inclisiran to Prevent Cardiovascular Events in Participants with Established Cardiovascular Disease) aflate, în prezent, în desfășurare. Cu toate acestea, prin reducerea importantă a nivelului LDLc, prin analiza datelor din studiile *ORION-9, ORION-10 și ORION-11*, ce au inclus, împreună, pacienți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, boală cardiovasculară aterosclerotică sau echivalent de risc de boală cardiovasculară aterosclerotică, aflați în tratament cu doză maximă tolerată de statină, a fost sugerat impactul tratamentului cu inclisiran în reducerea semnificativă a riscului de apariție a obiectivului compozit primar ce a inclus deces cardiovascular, stop cardiac, infarct miocardic nonfatal și accident vascular cerebral nonfatal.[31]

În prezent, *indicațiile tratamentului* cu anticorpi monoclonali anti-PCSK9, alirocumab și evolocumab, sunt reprezentate de hipercolesterolemiile primare (inclusiv hipercolesterolemia familială heterozigotă sau homozigotă) și reducerea riscului de evenimente cardiovasculare la persoanele cu boală cardiovasculară stabilită sau risc înalt, iar cele ale tratamentului cu inclisiran sunt reprezentate de hipercolesterolemiile primare (inclusiv hipercolesterolemia familială heterozigotă) sau dislipidemiile

mixte, fără indicație pentru reducerea riscului cardiovascular, în absența rezultatelor studiilor de outcome cardiovascular.[1]

Efectele adverse ale tratamentului, rare, sunt reprezentate în special de reacții, durere, eritem sau erupție cutanată la locul injectării (apărute la tratamentul cu alirocumab, evolocumab sau inclisiran), dar uneori și de creșterea ușoară a transaminazelor < 3 x limita superioară a valorilor normale (apărute la tratamentul cu inclisiran), prurit, simptome și semne la nivelul tractului respirator superior (durere orofaringiană, rinoree, strănut) cu aspect de boală pseudogripală (apărute la tratamentul cu alirocumab sau evolocumab). Contraindicațiile sunt reprezentate de hipersensibilitatea la produs și se recomandă ca aceste preparate să nu fie administrate în sarcină, alăptare, insuficiență hepatică severă sau insuficiență renală severă.[1]

În ceea ce privește *modul de administrare*, evolocumab poate fi administrat la copiii cu hipercolesterolemie familială cu vârsta >10 ani, alirocumab la cei cu vârsta >8 ani, iar inclisiran doar la adulții cu vârsta >18 ani.

Alirocumabul este disponibil sub formă de seringă preumplută sau stilou injector (pen) preumplut cu doză unică de 75, 150 mg sau 300 mg, iar doza inițială recomandată este de 75 mg la fiecare 2 săptămâni, administrată subcutanat. Dacă răspunsul LDL este inadecvat, tratamentul poate fi inițiat cu (sau ajustat la) doza maximă de 150 mg administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni sau de 300 mg la fiecare 4 săptămâni.

Evolocumabul este disponibil sub formă de seringă preumplută, stilou injector (pen) preumplut sau cartuș de 140 sau 420 mg. Pentru adulți, doza recomandată este de 140 mg la fiecare 2 săptămâni sau 420 mg lunar, administrată subcutanat, doze echivalente clinic. Pentru copiii cu vârsta > 10 ani cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, doza este de 140 mg administrată subcutanat la fiecare 2 săptămâni sau 420 mg administrată subcutanat lunar. Pentru adulți și copii cu vârsta > 10 ani cu hipercolesterolemie familială homozigotă, doza este de 420 mg administrată subcutanat lunar, dar poate fi crescută la 420 mg la fiecare 2 săptămâni dacă nu se obține un răspuns clinic semnificativ.

Inclisiranul este disponibil sub formă de seringă preumplută de 284 mg, iar doza recomandată constă într-o injecție subcutanată inițială de 284 mg, urmată de o a doua doză la 3 luni și doze ulterioare la fiecare 6 luni.

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală ușoară sau moderată. Cu toate acestea, în prezent, nu există date disponibile privind utilizarea alirocumab, evolocumab și inclisiran la pacienții cu disfuncție hepatică severă. În mod specific pentru alirocumab, există o lipsă de date privind pacienții cu insuficiență renală severă, iar pentru inclisiran, nu sunt disponibile date pentru cei cu boală renală în stadiu terminal. O sinteză a caracteristicilor modulatorilor de PCSK9 este prezentată în Tabelul 40.4.1.

Tabelul 40.4.1. Caracteristicile modulatorilor de PCSK9

	Mecanism de acțiune	Mod de administrare	Doză	Beneficii CV	Efecte secundare	Contra-indicații
Alirocumab	Anticorp monoclonal care se leagă de PCSK9, interferând cu degradarea LDLR, crescând clearance-ul LDL	sc	75-150 mg la 2 săptămâni sau 300 mg lunar	↓↓ IM ↓Mortalitate generală	Reacții la locul de injectare, nasofaringite, boală pseudogripală	Alergie la alirocumab
Evolucumab	Anticorp monoclonal care se leagă de PCSK9, interferând cu degradarea LDLR, crescând clearance-ul LDL	sc	140 mg la 2 săptămâni sau 420 mg lunar (doza maximă: 420 mg la 2 săptămâni)	↓↓ IM	Reacții la locul de injectare, nasofaringite, boală pseudogripală	Alergie la evolucumab
Inclisiran	siRNA inhibă sinteza PCSK9, crescând expresia LDLR și scazând LDL	sc	284 mg o dată la 3 luni, apoi 284 mg la 6 luni	Date insuficiente	Reacții la locul de injectare, creștere de transaminaze	Alergie la inclisiran

În prezent, sunt în dezvoltare mai multe strategii inovatoare ce modulează PCSK9 precum *oligonucleotidele antisens, peptidele de legare, vaccinurile sau chiar editarea genică*, strategii care vor fi prezentate, în detaliu, în subcapitolul 40.7.

40.4.3 Acidul bempedoic

O altă opțiune în tratamentul hipercolesterolemiilor și dislipidemiilor mixte este acidul bempedoic, un agent farmacologic aprobat recent care se administrează oral, o dată pe zi și care reduce biosinteza de colesterol. Acest preparat reprezintă un prodrog activat la nivel hepatic de către acil-coenzima A sintetaza-1 cu lanț foarte lung (ACSVL1) și care, în forma activată, *inhibă adenozin trifosfat-citrat liaza* (ATP-citrat liaza). Această enzimă este responsabilă de transformarea citratului, alături de coenzima A, în acetil-coenzima A și oxaloacetat, o etapă-cheie în biosinteza colesterolului, aflată "în amonte" de locul de acțiune al statinelor (Figura 40.4.2).[32]

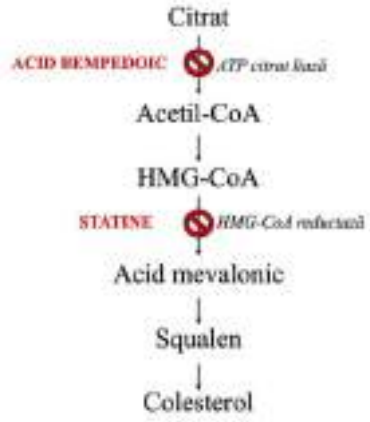


Figura 40.4.2. Biosinteza hepatică a colesterolului și locul de acțiune al acidului bempedoic

Ulterior, asemănător mecanismului de acțiune al statinelor, acidul bempedoic, prin reducerea concentrației intrahepatocitare a colesterolului, stimulează, prin up-regulation, transcripția receptorului de LDL, cu creșterea expresiei receptorului pe suprafața celulară, creșterea numărului de particule captate și reducerea concentrației particulelor LDL și a precursorilor acestora din sânge (1, 32). În contextul în care forma activă a acidului bempedoic este prezentă doar la nivel hepatic, nu și în mușchiul scheletic, acest tratament este asociat cu o rată a evenimentelor adverse similară cu placebo și, astfel, administrarea de acid bempedoic poate fi recomandată pacienților cu intoleranță la statine.[33]

Acidul bempedoic a dovedit, în funcție de studiu și de administrarea în monoterapie sau în asociere cu un alt agent hipolipemiant (inclusiv statine) un efect de *reducere a LDLc cu 17-30%.* Totodată, administrarea acestui preparat a fost asociată cu *scăderea non-HDLc* și a *colesterolului total*, cu *reducerea nivelului Apo B* și chiar a nivelului *inflamației,* cu un nivel mai scăzut al proteinei C reactive înalt sensibile.[33-35]

Beneficiile cardiovasculare ale tratamentului cu acid bempedoic au fost evidențiate în *studiul CLEAR* (Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid [ECT1002], an ACL-Inhibiting Regimen) Outcomes ce a inclus pacienți cu intoleranță la statine aflați în prevenție secundară sau în prevenție primară, dar aflați la un risc cardiovascular înalt, la care acest tratament în doză de 180 mg administrată zilnic a contribuit la reducerea semnificativă a riscului de evenimente cardiovasculare majore, un compozit de deces cardiovascular, infarct miocardic nonfatal, accident vascular cerebral nonfatal sau revascularizare coronariană.[36]

Totodată, *o meta-analiză* ce a evaluat peste 4300 pacienți aflați în prevenție primară a evenimentelor cardiovasculare, cu hipercolesterolemie și intoleranță la statine, a dovedit reducerea riscului unui obiectiv compozit cardiovascular prin administrarea de acid bempedoic și chiar reducerea riscului de apariție a diabetului zaharat sau a decompensării acestuia.[37]

În prezent, acidul bempedoic este *indicat*, în principal, în cazul adulților cu hipercolesterolemie familială heterozigotă sau boală cardiovasculară aterosclerotică manifestă, în doză zilnică de 180 mg.[38]

În ceea ce privește *efectele adverse*, acestea includ creșterea transaminazelor, creșterea ușoară a creatininei serice și a acidului uric seric, cu creșterea incidenței gutei, cu scăderea ușoară a nivelului hemoglobinei, dar fără creșterea incidenței miopatiei sau a cazurilor de rabdomioliză și fără creșterea riscului de apariție a diabetului zaharat de novo.[39]

În contextul în care, la momentul redactării celui mai recent ghid al Societății Europene de Cardiologie (față de momentul apariției acestui tratat), cel din 2019, nu erau publicate rezultatele majorității studiilor descrise anterior, acidul bempedoic nu este menționat în algoritmul de tratament al ghidului, dar acesta apare ca recomandare în multiple publicații ulterioare ale Societății Europene de

Cardiologie sau ale altor societăți medicale, fie la pacienți cu intoleranță la statine, în locul acestei clase farmacologice, fie în asocierea unui tratament hipolipemiant complex, pentru atingerea și menținerea țintelor terapeutice.[40-42] Algoritmul de tratament al dislipidemiilor este prezentat, în detaliu, în capitolul 39.

Bibliografie

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-88.
2. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. Vasc Health Risk Manag. 2012;8:415-27.
3. Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. Clin Pharmacokinet. 2005;44(5):467-94.
4. Awad K, Mikhailidis DP, Katsiki N, Muntner P, Banach M. Effect of Ezetimibe Monotherapy on Plasma Lipoprotein(a) Concentrations in Patients with Primary Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Drugs. 2018;78(4):453-62.
5. Tremblay AJ, Lamarche B, Cohn JS, Hogue J-C, Couture P. Effect of Ezetimibe on the In Vivo Kinetics of ApoB-48 and ApoB-100 in Men With Primary Hypercholesterolemia. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2006;26(5):1101-6.
6. Miura S-i, Saku K. Beneficial effects of ezetimibe-based therapy in patients with dyslipidemia. Journal of Cardiology. 2008;52(1):1-6.
7. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, Hanson ME, Lowe RS, Lin J, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. Atherosclerosis. 2012;223(2):251-61.
8. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. New England Journal of Medicine. 2015;372(25):2387-97.
9. Yoo EG. Sitosterolemia: a review and update of pathophysiology, clinical spectrum, diagnosis, and management. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2016;21(1):7-14.
10. Lee JH, Song DY, Jun S-H, Song SH, Shin CH, Ki C-S, et al. High prevalence of increased sitosterol levels in hypercholesterolemic children suggest underestimation of sitosterolemia incidence. PLOS ONE. 2020;15(8):e0238079.
11. Florentin M, Liberopoulos EN, Elisaf MS. Ezetimibe-associated adverse effects: what the clinician needs to know. Int J Clin Pract. 2008;62(1):88-96.
12. Peterson AS, Fong LG, Young SG. PCSK9 function and physiology. J Lipid Res. 2008;49(6):1152-6.
13. Schulz R, Andreadou I, Ferdinandy P. Editorial: PCSK9: Importance in Physiology and Pathophysiology. Frontiers in Physiology. 2021;Volume 12 - 2021.
14. Kaddoura R, Orabi B, Salam AM. PCSK9 Monoclonal Antibodies: An Overview. Heart Views. 2020;21(2):97-103.
15. Ni YG, Di Marco S, Condra JH, Peterson LB, Wang W, Wang F, et al. A PCSK9-binding antibody that structurally mimics the EGF(A) domain of LDL-receptor reduces LDL cholesterol in vivo. J Lipid Res. 2011;52(1):78-86.
16. Soffer D, Stoekenbroek R, Plakogiannis R. Small interfering ribonucleic acid for cholesterol lowering – Inclisiran: Inclisiran for cholesterol lowering. Journal of Clinical Lipidology. 2022;16(5):574-82.
17. Kasichayanula S, Grover A, Emery MG, Gibbs MA, Somaratne R, Wasserman SM, Gibbs JP. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Evolocumab, a PCSK9 Inhibitor. Clinical Pharmacokinetics. 2018;57(7):769-79.
18. Manniello M, Pisano M. Alirocumab (Praluent): First in the New Class of PCSK9 Inhibitors. P t. 2016;41(1):28-53.

19. Wołowiec Ł, Osiak J, Wołowiec A, Wijata A, Grześk E, Kozakiewicz M, et al. Inclisiran—Safety and Effectiveness of Small Interfering RNA in Inhibition of PCSK-9. Pharmaceutics. 2023;15(2):323.
20. Campbell C, Desai NR, Electricwala B, Stoekenbroek R, Kuang Y, Nevo A, et al. THE COMPARATIVE EFFICACY OF INCLISIRAN, PCSK9 INHIBITING MONOCLONAL ANTIBODIES, AND EZETIMIBE FOR THE TREATMENT OF HIGH CHOLESTEROL IN ADULTS WITH OR AT RISK OF ASCVD: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW AND NETWORK META-ANALYSIS. JACC. 2022;79(9_Supplement):1551-.
21. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Covington AM, DePalma SM, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Nonstatin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. JACC. 2022;80(14):1366-418.
22. Greco A, Finocchiaro S, Spagnolo M, Faro DC, Mauro MS, Raffo C, et al. Lipoprotein(a) as a Pharmacological Target: Premises, Promises, and Prospects. Circulation. 2025;151(6):400-15.
23. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. New England Journal of Medicine. 2017;376(18):1713-22.
24. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. New England Journal of Medicine. 2018;379(22):2097-107.
25. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. New England Journal of Medicine. 2015;372(16):1500-9.
26. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, et al. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. New England Journal of Medicine. 2017;376(16):1527-39.
27. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJP, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;316(22):2373-84.
28. Bai J, Gong L-l, Li Q-f, Wang Z-h. Long-term efficacy and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibodies: A meta-analysis of 11 randomized controlled trials. Journal of Clinical Lipidology. 2018;12(2):277-91.e3.
29. Karatasakis A, Danek BA, Karacsonyi J, Rangan BV, Roesle MK, Knickelbine T, et al. Effect of PCSK9 Inhibitors on Clinical Outcomes in Patients With Hypercholesterolemia: A Meta-Analysis of 35 Randomized Controlled Trials. Journal of the American Heart Association. 2017;6(12):e006910.
30. Bodapati AP, Hanif A, Okafor DK, Katyal G, Kaur G, Ashraf H, Khan S. PCSK-9 Inhibitors and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review With Meta-Analysis. Cureus. 2023;15(10):e46605.
31. Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros MJ, Koenig W, Leiter LA, et al. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. European Heart Journal. 2022;44(2):129-38.
32. Brandts J, Ray KK. Bempedoic acid, an inhibitor of ATP citrate lyase for the treatment of hypercholesterolemia: early indications and potential. Expert Opin Investig Drugs. 2020;29(8):763-70.
33. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. J Am Heart Assoc. 2019;8(7):e011662.
34. Banach M, Duell PB, Gotto AM, Jr., Laufs U, Leiter LA, Mancini GBJ, et al. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia. JAMA Cardiol. 2020;5(10):1124-35.
35. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. Eur J Prev Cardiol. 2020;27(6):593-603.
36. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. N Engl J Med. 2023;388(15):1353-64.

37. Wang X, Zhang Y, Tan H, Wang P, Zha X, Chong W, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid for prevention of cardiovascular events and diabetes: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Diabetol. 2020;19(1):128.
38. Dybiec J, Baran W, Dabek B, Fularski P, Mlynarska E, Radzioch E, et al. Advances in Treatment of Dyslipidemia. Int J Mol Sci. 2023;24(17).
39. Bays HE, Banach M, Catapano AL, Duell PB, Gotto AM, Jr., Laufs U, et al. Bempedoic acid safety analysis: Pooled data from four phase 3 clinical trials. J Clin Lipidol. 2020;14(5):649-59 e6.
40. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, Banach M, Mach F, Tokgozoglu LS, et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. Eur Heart J. 2022;43(8):830-3.
41. Banach M, Penson PE, Farnier M, Fras Z, Latkovskis G, Laufs U, et al. Bempedoic acid in the management of lipid disorders and cardiovascular risk. 2023 position paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). Prog Cardiovasc Dis. 2023;79:2-11.
42. Patel SB, Wyne KL, Afreen S, Belalcazar LM, Bird MD, Coles S, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline on Pharmacologic Management of Adults With Dyslipidemia. Endocr Pract. 2025;31(2):236-62.

Capitolul 40.5. Monitorizarea eficacității și siguranței

Laura Gaiță

Algoritmul de tratament al hipercolesterolemiei menționează clasele de agenți farmacologici hipolipemianți care pot fi administrați în asociere, dacă nu sunt atinse țintele de tratament (țintele și algoritmul sunt prezentate în detaliu în capitolul 39) sau ca alternativă în cazul în care o anumită clasă terapeutică nu este tolerată. Aceste aspecte legate de monitorizarea eficacității și siguranței tratamentului sunt discutate în continuare.

40.5.1. Monitorizarea eficacității

Răspunsul la tratamentul hipolipemiant se recomandă a fi evaluat la aproximativ 4-12 săptămâni de la inițierea unei noi terapii, apoi la 4-12 săptămâni după ajustarea tratamentului, până la atingerea țintei și, ulterior, în cazul majorității pacienților, la 6-12 luni, conform ghidului Societății Europene de Cardiologie, deși aceste intervale sunt stabilite în mod arbitrar și variază între ghidurile diverselor societăți.[1,2]

În ceea ce privește parametrii care trebuie urmăriți pentru a măsura eficacitatea terapiei, se recomandă ca cel puțin LDLc să fie monitorizat periodic, deși un profil lipidic complet, cu HDLc și trigliceride serice, este de preferat pentru a putea avea o imagine de ansamblu și pentru a putea lua decizii terapeutice informate. Totodată, se recomandă, atunci când este posibil, să se evalueze și non-HDLc sau Apo B ca ținte terapeutice secundare.

A fost observat faptul că, alături de orientarea tratamentului non-farmacologic și farmacologic, monitorizarea periodică a parametrilor lipidici contribuie la creșterea aderenței pacienților la tratament.[1,2]

40.5.2. Monitorizarea siguranței

Pentru a evalua oportunitatea și siguranța tratamentului cu statine, se recomandă *dozarea transaminazelor* (în special a alaninaminotransferazei – ALT) și a *creatinkinazei* (CK) înainte de a începe administrarea acestora. Monitorizarea CK trebuie efectuată în special la pacienții aflați la risc înalt de miopatie precum pacienții vârstnici cu multiple comorbidități, cu antecedente de afecțiuni musculare sau care au în schema terapeutică medicație cu efect asupra musculaturii.

În contextul în care afectarea hepatică din cauza tratamentului cu statine este extrem de rară, se recomandă reevaluarea transaminazelor (ALT) o singură dată după 8-12 săptămâni de la inițierea tratamentului sau de la creșterea dozei, pe când reevaluarea ulterioară de rutină nu este necesară.

Nici monitorizarea de rutină a CK după inițierea tratamentului nu este necesară deoarece nivelul acesteia poate crește în urma unui efort muscular excesiv sau a injuriei musculare de diverse alte cauze. Cu toate acestea, dozarea CK este recomandată imediat la pacienții cu dureri musculare nou apărute și astenie, în special la pacienții vârstnici.

Nu în ultimul rând, în cazul pacienților care urmează tratament cu statină și cu un risc crescut de a dezvolta diabet zaharat precum cei cu sindrom metabolic, obezitate, insulinorezistență marcată și la pacienții vârstnici, se poate lua în considerare evaluarea periodică a nivelului hemoglobinei A1c (HbA1c) sau a glicemiei.[1,2]

40.5.3. Intoleranța la statine

Efectele adverse ale tratamentului cu statine, în special *simptomele musculare* și *creșterea transaminazelor*, deși rare, sunt deseori discutate în practica medicală, în media și menționate în literatura de specialitate și, dacă nu sunt adresate corespunzător, contribuie la oprirea acestui tratament,

de foarte multe ori atunci când nu ar fi necesar să fie oprit, cu expunerea pacienților la un risc crescut de evenimente cardiovasculare.

Definiția intoleranței la statine nu este unitară și este descrisă fie ca SAMS (statin-associated muscle symptoms – simptome musculare asociate statinelor), fie ca un sindrom, cumul de simptome și modificări ale parametrilor biologici.[3]

În 2015, *International Lipid Expert Panel* a propus o definiție a intoleranței la statine, adoptată de mai mulți autori, ce include următoarele 4 criterii:[4,5]

1. Inabilitatea de a tolera cel puțin 2 statine diferite – o statină în cea mai scăzută doză zilnică de inițiere și cealaltă statină în orice doză;
2. Intoleranța asociată cu simptome negative legate de statine, confirmate și intolerabile, sau modificări semnificative ale biomarkerilor;
3. Dispariția sau ameliorarea semnificativă a simptomelor sau a modificărilor biomarkerilor la reducerea dozei sau oprirea administrării statinei;
4. Simptomele sau modificările biomarkerilor nu sunt atribuite unei interacțiuni medicament-medicament sau unei condiții patologice recunoscute să crească riscul intoleranței la statine.

Această intoleranță poate fi completă (intoleranță la orice statină în orice doză) sau pațială (intoleranță la anumite statine în anumite doze).[5]

Termenii utilizați în descrierea simptomelor musculare, uneori încadrate în mod eronat, includ *mialgia,* definită ca astenia, durerea sau sensibilitatea simetrică în musculatura proximală, cu un nivel crescut al CK; *miopatia*, definită ca durerea și/sau astenia musculară neexplicată; *rabdomioliza*, definită ca o formă severă de miopatie ce necesită spitalizare, asociată cu insuficiență renală și mioglobinurie și valoarea CK mult crescută, descrisă diferit de diverși autori, de regulă > de cel puțin 5 ori față de valoarea normală.[6]

Deși cauzele apariției simptomelor musculare asociate statinelor sunt încă incomplet elucidate, unele dintre mecanismele discutate includ:

- polimorfismul genetic, ce explică variația interindividuală, reducerea concentrației metaboliților intermediari din biosinteza colesterolului cu efecte de atrofie a fibrelor musculare și afectarea regenerării musculare;
- metabolizarea la nivelul citocromului P450 (CYP450) și posibilele interacțiuni medicament-medicament la acest nivel;
- alterarea stabilității membranei celulare a miocitelor;
- exacerbarea unor afecțiuni neuromusculare preexistente sau chiar pragul dureros scăzut, cu rezistență scăzută la stresori.

Statinele lipofile au abilitatea de a difuza non-selectiv în țesuturi extrahepatice precum țesutul muscular, iar creșterea concentrației statinelor la acest nivel poate duce la disfuncție mitocondrială, alterarea semnalizării intracelulare a calciului sau chiar afectarea ciclului celular al miocitelor, cu o probabilitate mai crescută de apariție a simptomelor musculare.[7,8]

Pentru a stabili prevalența intoleranței la statine și a manifestărilor musculare descrise anterior, o meta-analiză ce a evaluat peste 4 milioane de pacienți a arătat că aceasta este mult supraestimată și este întâlnită la 5,9-9,1% din pacienții tratați cu statine, în funcție de criteriile de diagnostic folosite, rezultat ce evidențiază necesitatea diferențierii între intoleranța reală și un efect nocebo.[9]

În acest context, pentru a stabili dacă simptomele musculare reprezintă într-adevăr o intoleranță la statine, se pot utiliza scoruri precum *Statin Myalgia Clinical Index Score* sau platforme precum *ACC's Statin Intolerance Tool*, dezvoltat de American College of Cardiology.[4,10]

Factorii favorizanți sau condițiile patologice recunoscute să crească riscul intoleranței la statine includ sexul feminin, efectuarea efortului fizic intens, consumul de alcool în cantități crescute, consumul excesiv de suc de grapefruit și utilizarea altor preparate care cresc nivelul plasmatic al

statinelor (macrolide, verapamil, ketoconazol, fluconazol, amiodaronă, amlodipină), hipotiroidismul netratat, deficitul de vitamină D, afecțiunile hepatice, musculare sau renale preexistente și vârsta înaintată. Acești factori favorizanți sunt prezentați în Tabelul 40.5.1.[5,11-14]

Tabelul 40.5.1. Factori favorizanți asociați cu creșterea riscului de intoleranță la statine

Factori endogeni sau caracteristici nemodificabile ale pacientului	**Factori exogeni sau factori potențial modificabili**
Vârsta înaintată (> 80 ani)	Consumul excesiv de alcool
Sexul feminin	Consumul excesiv de suc de grapefruit (> 1 litru/zi)
Antecedente personale sau heredocolaterale de miopatie	Efortul fizic intens
Afecțiuni neuromusculare preexistente	Interacțiunile medicament-medicament: Amiodaronă Amlodipină Ciclosporine/tacrolimus Ciprofloxaxină Colchicină Claritromicină Digoxin Diltiazem Eritromicină Fenofibrat Fluconazol Gemfibrozil Ketoconazol Ticagrelor Verapamil, etc.
Afecțiuni hepatice preexistente	
Afecțiuni renale preexistente	
Hipotiroidism preexistent netratat	
Polimorfism genetic legat de citocromul P450	

În ceea ce privește *managementul intoleranței la statine*, algoritmul propus de Societatea Europeană de Cardiologie este prezentat în Figura 40.5.1.[1]

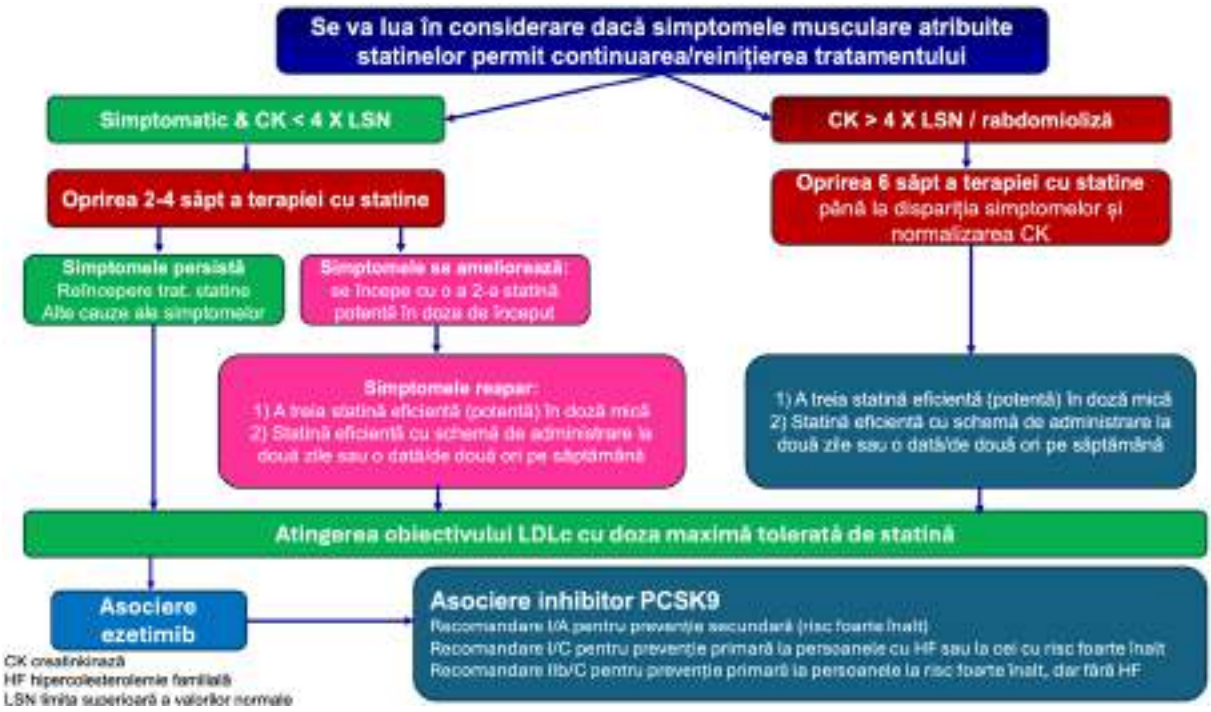


Figura 40.5.1. Algoritmul de management al intoleranței la statine

40.5.4. Riscul de diabet zaharat și tratamentul cu statine

Boala cardiovasculară aterosclerotică și diabetul zaharat (DZ) tip 2 au în comun un cumul de factori de risc precum indicele de masă corporală (IMC) sau indicele abdomino-fesier (IAF) crescute, iar pacienții cu oricare din aceste două afecțiuni atât de prevalente deseori asociază hipertensiune arterială, hipertrigliceridemie sau comportamente precum fumatul (Figura 40.5.2).

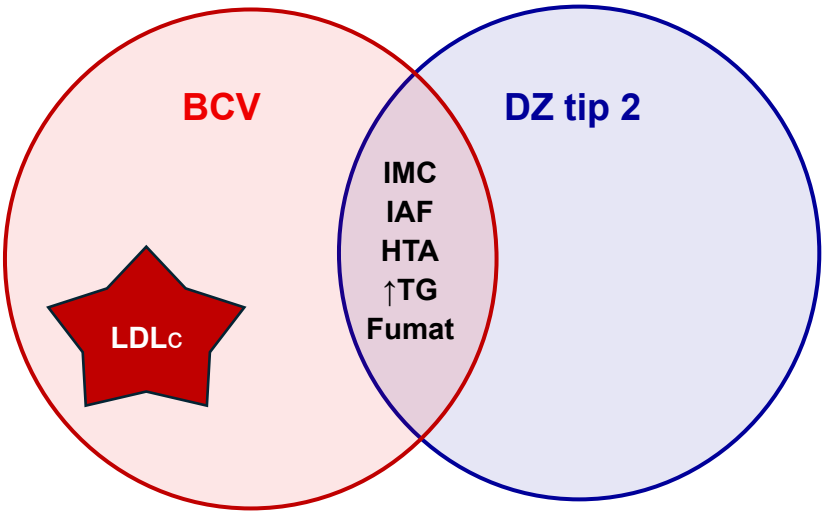


Figura 40.5.2. Intersecții între boala cardiovasculară și diabetul zaharat tip 2

Tratamentul cu statine are un rol-cheie în prevenția primară și secundară a bolii cardiovasculare. Cu toate acestea, recent, statinele au început să nu mai fie prescrise în toate cazurile unde ar fi necesare din cauza îngrijorărilor legate de creșterea riscului de apariție a DZ de novo. Deși mai multe studii au arătat faptul că tratamentul cu statine este asociat cu un risc mai crescut de disglicemie, acest risc diferă interindividual din cauza anumitor factori genetici, iar reducerea riscului de evenimente cardiovasculare depășește mult creșterea ușoară a incidenței DZ.[1]

Variantele a trei gene au efecte semnificative asupra funcției statinelor: gena *SLCO1B1 (solute carrier organic anion transporter family member 1 B1* - membru al familiei transportorilor de anioni organici), *gena 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductazei* (HMGCR) și *gena receptorului LDL (LDLR)*, gene ale căror mutații ar putea duce la creșterea riscului apariției DZ.[15-20]

Mecanismele prin care statinele perturbă metabolismul glucidic sunt, în mare parte, incerte. Cu toate acestea, este cunoscut faptul că statinele *cresc rezistența la insulină* în special *la nivel muscular*, efect mediat de reducerea activității unei proteinkinaze implicate în metabolismul glucidic și de creșterea activității AMPKα cu perturbarea translocării GLUT4. Totodată, statinele *cresc insulinorezistența la nivelul țesutului adipos* prin scăderea expresiei GLUT4 și la nivel hepatic prin creșterea *gluconeogenezei* și a expresiei unor gene ce reglează enzime-cheie implicate în gluconeogeneză.[21-26]

Statinele, în special cele lipofile, contribuie și la *perturbarea secreției de insulină* prin creșterea intrării și acumulării de colesterol în celulele β pancreatice, fapt ce duce la scăderea funcției celulelor β, în principal prin intermediul căilor de semnalizare legate de canalele de Ca^{2+} activate de glucoză.

În același timp, statinele *reduc sinteza coenzimei Q10* (CoQ10) care este un factor esențial în sistemul mitocondrial de transfer de electroni, cu inhibarea secreției de insulină prin reducerea producției de ATP. Reducerea nivelurilor de CoQ10 în sânge și mușchi duce, de asemenea, la perturbarea funcției mitocondriale musculare, efect legat de patogeneza rezistenței la insulină.[27-32]

Rezultatele unor meta-analize și studii populaționale cu privire la riscul apariției DZ tip 2 la persoanele tratate cu statine sunt prezentate în Tabelul 40.5.2 și Tabelul 40.5.3.

Tabelul 40.5.2. Meta-analize cu privire la riscul apariției DZ la persoanele tratate cu statine

Meta-analiză	Număr trialuri	Număr participanți	Creșterea riscului relativ pentru DZ tip 2
Sattar et al.[33]	13	91140	9%
Preiss et al.[34]	5	32 752	12%
Thakker et al.[35]	29	141 863	12%

Este de menționat faptul că pacienții cuprinși în aceste studii și meta-analize au prezentat factori de risc pentru DZ tip 2 precum vârsta înaintată, obezitatea, hipertensiunea arterială sau hipertrigliceridemia. Totodată, este important a fi menționat faptul că riscul crescut de incidență a DZ tip 2 asociat tratamentului cu statine a fost comparabil cu riscul de DZ tip 2 asociat cu alte medicamente (beta-blocante, diuretice tiazidice) folosite pentru prevenirea și tratamentul bolii cardiovasculare.[33,36-46]

Tabelul 40.5.3. Studii populaționale cu privire la riscul apariției DZ la persoanele tratate cu statine

Studiul	**Tip studiu**	**Statină**	**Număr participanți**	**Creștere risc DZ**	**Mențiuni**
Carter et al.[36]	Studiu populațional retrospectiv	Lot total	471 250		
		Prava	38 470	A fost considerat referință	
		Atorva	268 254	22%	Față de Prava
		Fluva sau Lova	11 923	0%	
		Rosuva	76 774	18%	
		Simva	75 829	10%	
Zaharan et al.[46]	Studiu retrospectiv de cohortă	Lot total	239 628		
		Atorva		25%	
		Rosuva		42%	
		Simva		14%	
WHI[43]	Studiu prospectiv: femei postmenopauză		161 808	48%	
Djoussé et al.[44]	Studiu prospectiv		3 390 799		
		Statine potență mică		21%	
		Statine potență medie		22%	
		Statine potență mare		34%	
Rotterdam Study[41]	Studiu prospectiv populațional	Statine	9535	38%	
DPP[42]	Studiu clinic randomizat	Statine	3 234	36%	
Engeda et al.[45]	Meta-analiză 8 trialuri clinice randomizate și 15 studii observaționale	Statine	4 012 555	11%	În trialurile randomizate
				55%	În studiile observaționale

Prava – pravastatină; Atorva – atorvastatină; Rosuva – rosuvastatină; Simva – simvastatină; Fluva – fluvastatină; Lova – lovastatină

În ceea ce privește efectul statinelor asupra controlului glicemic la persoanele cu DZ2, rezultatele sunt controversate. Dacă unele meta-analize arată un efect neutru, altele au dovedit o creștere ușoară, dar semnificativă a HbA1c. Au fost sugerate numeroase mecanisme pentru a explica modul în care statinele ar crește nivelul glicemiilor în DZ tip 2 și se pare că, în mod variabil, de la caz la caz, se asociază disfuncția celulelor β cu rezistența la insulină.[47-51]

Cu toate acestea, pe baza studiilor clinice, s-a estimat că un tratament eficient cu statine timp de aproximativ 5 ani la 10.000 de pacienți previne evenimentele cardiovasculare majore la aproximativ 500 (5%) dintre persoanele fără boală cardiovasculară (prevenție primară) și la aproximativ 1000 (10%) dintre pacienții cu boală cardiovasculară (prevenție secundară), fără diferențe semnificative în ceea ce privește rezultatele cardiovasculare între statinele hidrofile și cele lipofile. Totodată, s-a evaluat că tratamentul a 10.000 de pacienți timp de 5 ani cu un tratament standard cu statine provoacă 50-100 de cazuri noi de DZ tip 2, cu o incidență de 1-2/100.000 persoane tratate cu statine într-un an.

În acest context, *tratamentul cu statine dovedește*, cu fiecare nou studiu, *mult mai multe beneficii* cardiovasculare în comparație cu riscul de a dezvolta DZ tip 2 și, astfel, considerăm că riscul de DZ nu este un motiv pentru a întrerupe sau pentru a nu iniția tratamentul cu statine.[52,53]

În schimb, este important să recomandăm persoanelor care beneficiază de tratament cu statine, combaterea unor factori de risc pentru DZ tip 2, prin mijloace precum optimizarea stilului de viață cu scădere ponderală la cei cu suprapondere sau obezitate, controlul tensiunii arteriale și al trigliceridelor și recomandarea de oprire a fumatului.

Bibliografie:

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-88.
2. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;139(25):e1046-e81.
3. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J. 2015;36(17):1012-22.
4. Saxon DR, Eckel RH. Statin Intolerance: A Literature Review and Management Strategies. Prog Cardiovasc Dis. 2016;59(2):153-64.
5. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. Expert Opin Drug Saf. 2015;14(6):935-55.
6. Bosco G, Di Giacomo Barbagallo F, Spampinato S, Lanzafame L, Di Pino A, Piro S, et al. Management of Statin Intolerant Patients in the Era of Novel Lipid Lowering Therapies: A Critical Approach in Clinical Practice. J Clin Med. 2023;12(6).
7. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin Toxicity. Circ Res. 2019;124(2):328-50.
8. Vinci P, Panizon E, Tosoni LM, Cerrato C, Pellicori F, Mearelli F, et al. Statin-Associated Myopathy: Emphasis on Mechanisms and Targeted Therapy. Int J Mol Sci. 2021;22(21).
9. Bytyci I, Penson PE, Mikhailidis DP, Wong ND, Hernandez AV, Sahebkar A, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. Eur Heart J. 2022;43(34):3213-23.
10. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA, The National Lipid Association's Muscle Safety Expert P. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. J Clin Lipidol. 2014;8(3 Suppl):S58-71.
11. Cheeley MK, Saseen JJ, Agarwala A, Ravilla S, Ciffone N, Jacobson TA, et al. NLA scientific statement on statin intolerance: a new definition and key considerations for ASCVD risk reduction in the statin intolerant patient. J Clin Lipidol. 2022;16(4):361-75.

12. Alonso R, Cuevas A, Cafferata A. Diagnosis and Management of Statin Intolerance. J Atheroscler Thromb. 2019;26(3):207-15.
13. Fitchett DH, Hegele RA, Verma S. Cardiology patient page. Statin intolerance. Circulation. 2015;131(13):e389-91.
14. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, 2nd, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, et al. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2016;134(21):e468-e95.
15. Abe T, Kakyo M, Tokui T, Nakagomi R, Nishio T, Nakai D, et al. Identification of a novel gene family encoding human liver-specific organic anion transporter LST-1. J Biol Chem. 1999;274(24):17159-63.
16. Fernandes Silva L, Ravi R, Vangipurapu J, Oravilahti A, Laakso M. Effects of SLCO1B1 Genetic Variant on Metabolite Profile in Participants on Simvastatin Treatment. Metabolites. 2022;12(12).
17. Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. Pharmacol Rev. 2011;63(1):157-81.
18. Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, Holmes MV, Engmann JE, Shah T, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. Lancet. 2015;385(9965):351-61.
19. White J, Swerdlow DI, Preiss D, Fairhurst-Hunter Z, Keating BJ, Asselbergs FW, et al. Association of Lipid Fractions With Risks for Coronary Artery Disease and Diabetes. JAMA Cardiol. 2016;1(6):692-9.
20. Yu Q, Chen Y, Xu CB. Statins and New-Onset Diabetes Mellitus: LDL Receptor May Provide a Key Link. Front Pharmacol. 2017;8:372.
21. Chamberlain LH. Inhibition of isoprenoid biosynthesis causes insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. FEBS Lett. 2001;507(3):357-61.
22. Chogtu B, Magazine R, Bairy KL. Response to comment on: Statin use and risk of diabetes mellitus. World J Diabetes. 2016;7(18):481-2.
23. Grunwald SA, Haafke S, Grieben U, Kassner U, Steinhagen-Thiessen E, Spuler S. Statins Aggravate the Risk of Insulin Resistance in Human Muscle. Int J Mol Sci. 2022;23(4).
24. Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, Matsuoka H, Ishibashi S, Yada T. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. Diabetologia. 2006;49(8):1881-92.
25. Wang HJ, Park JY, Kwon O, Choe EY, Kim CH, Hur KY, et al. Chronic HMGCR/HMG-CoA reductase inhibitor treatment contributes to dysglycemia by upregulating hepatic gluconeogenesis through autophagy induction. Autophagy. 2015;11(11):2089-101.
26. Kotani K, Peroni OD, Minokoshi Y, Boss O, Kahn BB. GLUT4 glucose transporter deficiency increases hepatic lipid production and peripheral lipid utilization. J Clin Invest. 2004;114(11):1666-75.
27. Mabuchi H, Higashikata T, Kawashiri M, Katsuda S, Mizuno M, Nohara A, et al. Reduction of serum ubiquinol-10 and ubiquinone-10 levels by atorvastatin in hypercholesterolemic patients. J Atheroscler Thromb. 2005;12(2):111-9.
28. Perego C, Da Dalt L, Pirillo A, Galli A, Catapano AL, Norata GD. Cholesterol metabolism, pancreatic beta-cell function and diabetes. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2019;1865(9):2149-56.
29. Sattar N, Taskinen MR. Statins are diabetogenic--myth or reality? Atheroscler Suppl. 2012;13(1):1-10.

30. Xia F, Xie L, Mihic A, Gao X, Chen Y, Gaisano HY, Tsushima RG. Inhibition of cholesterol biosynthesis impairs insulin secretion and voltage-gated calcium channel function in pancreatic beta-cells. Endocrinology. 2008;149(10):5136-45.
31. Yada T, Nakata M, Shiraishi T, Kakei M. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca2+ signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca2+ channels in rat islet beta-cells. Br J Pharmacol. 1999;126(5):1205-13.
32. Yaluri N, Modi S, Lopez Rodriguez M, Stancakova A, Kuusisto J, Kokkola T, Laakso M. Simvastatin Impairs Insulin Secretion by Multiple Mechanisms in MIN6 Cells. PLoS One. 2015;10(11):e0142902.
33. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet. 2010;375(9716):735-42.
34. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. JAMA. 2011;305(24):2556-64.
35. Thakker D, Nair S, Pagada A, Jamdade V, Malik A. Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016;25(10):1131-49.
36. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. BMJ. 2013;346:f2610.
37. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation. 2001;103(3):357-62.
38. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008;359(21):2195-207.
39. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet. 2002;360(9346):1623-30.
40. Thakker D, Nair SR, Shukla H, Shaikh JS. Statin Use And Risk Of Developing Diabetes In Cardiovascular Disease: Systematic Literature Review And Meta-Analysis. Value Health. 2014;17(7):A478.
41. Ahmadizar F, Ochoa-Rosales C, Glisic M, Franco OH, Muka T, Stricker BH. Associations of statin use with glycaemic traits and incident type 2 diabetes. Br J Clin Pharmacol. 2019;85(5):993-1002.
42. Crandall JP, Mather K, Rajpathak SN, Goldberg RB, Watson K, Foo S, et al. Statin use and risk of developing diabetes: results from the Diabetes Prevention Program. BMJ Open Diabetes Res Care. 2017;5(1):e000438.
43. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, Olendzki BC, Sepavich DM, Wactawski-Wende J, et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. Arch Intern Med. 2012;172(2):144-52.
44. Djousse L, Song RJ, Cho K, Gaziano JM, Gagnon DR. Association of statin therapy with incidence of type 2 diabetes among US Veterans. J Clin Cardiol Cardiovasc Ther. 2019;1(1).
45. Engeda JC, Stackhouse A, White M, Rosamond WD, Lhachimi SK, Lund JL, et al. Evidence of heterogeneity in statin-associated type 2 diabetes mellitus risk: A meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. Diabetes Res Clin Pract. 2019;151:96-105.
46. Zaharan NL, Williams D, Bennett K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. Br J Clin Pharmacol. 2013;75(4):1118-24.

47. Alvarez-Jimenez L, Morales-Palomo F, Moreno-Cabanas A, Ortega JF, Mora-Rodriguez R. Effects of statin therapy on glycemic control and insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. Eur J Pharmacol. 2023;947:175672.
48. Cui JY, Zhou RR, Han S, Wang TS, Wang LQ, Xie XH. Statin therapy on glycemic control in type 2 diabetic patients: A network meta-analysis. J Clin Pharm Ther. 2018;43(4):556-70.
49. Laakso M, Fernandes Silva L. Statins and risk of type 2 diabetes: mechanism and clinical implications. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1239335.
50. Mansi IA, Chansard M, Lingvay I, Zhang S, Halm EA, Alvarez CA. Association of Statin Therapy Initiation With Diabetes Progression: A Retrospective Matched-Cohort Study. JAMA Intern Med. 2021;181(12):1562-74.
51. Zhou Y, Yuan Y, Cai RR, Huang Y, Xia WQ, Yang Y, et al. Statin therapy on glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis. Expert Opin Pharmacother. 2013;14(12):1575-84.
52. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376(9753):1670-81.
53. Climent E, Benaiges D, Pedro-Botet J. Hydrophilic or Lipophilic Statins? Front Cardiovasc Med. 2021;8:687585.

Capitolul 40.6. Riscul cardiovascular rezidual

Laura Gaiță, Veronica Botea

În ultimele decade, s-au înregistrat progrese semnificative în domeniul tratamentului dislipidemiilor, în scopul reducerii riscului cardiovascular.

Obiectivul terapeutic prioritar, conform recomandărilor ghidurilor, pentru prevenția primară și secundară a bolilor cardiovasculare aterosclеotice (BCVA), rămâne în continuare atingerea, cât mai precoce și pe o perioadă cât mai lungă de timp, a țintelor pentru LDLc, cu atât mai restrictive cu cât magnitudinea riscului cardiovascular este mai mare.[1,2]

Cu toate acestea, în ciuda controlului adecvat al LDLc, posibilitatea de progresie a plăcilor de aterom, cu apariția evenimentelor majore cardiovasculare se menține, persistând un risc cardiovascular rezidual.[3]

În acest context, în special la pacienții cu factori de risc suplimentari (DZ tip 2, obezitate, sindrom metabolic), simpla atingere a țintei de LDLc nu este suficientă, fiind necesare evaluarea și controlul și altor parametri lipidici cu potențial aterogen: non-HDLc și Apo B, ca ținte secundare de tratament, mai ales, în prezența hipertrigliceridemiei.[3–5]

Riscul cardiovascular rezidual (RCVR) poate fi definit ca riscul rămas după obținerea țintelor terapeutice pentru LDLc, tensiunea arterială și controlul glicemic, printr-un tratament complex și complet, conform ghidurilor.[3]

Principalii factori care pot contribui la RCVR sunt:

1. Perturbări ale metabolismului lipidic, cu potențial aterogen:
   - acumularea de lipoproteine bogate în trigliceride (TGRL), în special cele cu diametrul sub 70 nm;
   - predominanța particulelor LDL mici și dense (sdLDL), intens aterogene;
   - reducerea nivelului HDLc și a proporției de particule HDL_2, cu rol protectiv antiaterogen și predominanța particulelor HDL_3, mici;
2. Nivelul crescut de lipoproteină (a), asociat cu un risc suplimentar pentru BCVA;
3. Inflamația: procesul inflamator la nivel vascular poate accelera dezvoltarea și progresia aterosclerozei și, în același timp, poate vulnerabiliza placa de aterom, chiar și în condițiile unui control lipidic optim;
4. Statusul protrombotic și procoagulant, prin formarea de microtrombi și complicarea plăcii de aterom, cu precipitarea evenimentelor coronariene acute;
5. Alți factori de risc: comorbidități asociate, precum DZ tip 2, obezitatea abdominală, sindromul metabolic sau boala cronică de rinichi pot interveni în RCVR.[6–9]

TGRL cuprind: chilomicronii, remnanții de chilomicroni, VLDL, remnanții de VLDL și IDL. Chilomicronii și VLDL mari nu pătrund în peretele arterial, ca urmare a dimensiunii lor. TGRL sunt probabil prinse în intima arterială prin mecanisme similare particulelor LDL; cu toate acestea, din cauza dimensiunii lor mai crescute, revenirea în lumenul arterial ar putea fi mai dificilă decât în cazul LDL.

Partea aterogenă a TGRL este reprezentată de conținutul lor în colesterol, cunoscut și sub numele de *colesterol remnant* (remanent). Trigliceridele (TG) plasmatice sunt astfel un marker al cantității de colesterol remnant, datorită corelației dintre aceste două componente lipidice.

Colesterolul remnant include colesterolul din remnanții de chilomicroni, în stările postprandiale și din VLDL, remnanții acestora și IDL, în stările à jeun.[7–9] Termenul de colesterolul remnant este utilizat și ca un echivalent de VLDL colesterol (VLDLc), care se estimează, în laboratoarele clinice, prin scăderea valorilor HDLc și LDLc din concentrația totală de colesterol.[9]

Creșterea nivelului colesterolului remnant contribuie în mod deosebit la RCVR, se asociază cu augmentarea riscului de evenimente majore cardiovasculare și de mortalitate, independent de valoarea LDLc și este predictiv pentru riscul de boală coronariană la pacienții cu valori normale ale colesterolului total. La persoanele cu DZ tip 2, în special, s-a constatat o corelație pozitivă semnificativă între colesterolul remnant și riscul de dezvoltare și agravare a bolii hepatice steatozice asociate disfuncției metabolice (MAFLD), precum și cu riscul de evenimente majore cardiovasculare.[10,11]

Non-HDLc include atât LDLc, cât și colesterolul remnant, oferind o mai bună estimare a RCVR, în special la persoanele cu hipertrigliceridemie.

Apo B este prezentă în toate lipoproteinele (LP) aterogene, ce contribuie la creșterea riscului cardiovascular: LDL, Lp(a), VLDL, remnanții de chilomicroni și de VLDL, IDL și, prin urmare, concentrația Apo B este direct corelată cu numărul particulelor aterogene existente în circulație. Determinarea Apo B reflectă cu mai multă acuratețe amplitudinea riscului cardiovascular, față de LDLc, mai ales în prezența unui nivel crescut de sdLDL.[3]

40.6.1. Riscul rezidual asociat cu dislipidemia aterogenă

Dislipidemia aterogenă, corelată frecvent cu insulinorezistența și sindromul metabolic, se caracterizează prin hipertrigliceridemie à jeun și postprandială, cu acumularea de TGRL, predominanța sdLDL, în asociere cu scăderea nivelului HDLc și Apo A-I, cu hipercolesterolemie moderată sau chiar valori normale ale colesterolului total plasmatic.

TGRL (cu diametrul sub 70 nm) și, în mod special, acumularea remnanților acestora, incomplet catabolizați, de dimensiuni mai mici și cu conținut relativ crescut de colesterol, contribuie semnificativ la RCVR. Chilomicronii, TGRL de dimensiuni mari conținând Apo B-48, nu penetrează peretele vascular și nu contribuie la riscul aterogen, aceștia reprezentând în mod normal <1% din concentrația LP circulante ce conțin Apo B, chiar în condiții postprandiale.[6,7]

Nivelul plasmatic de TGRL, care se reflectă în concentrația TG serice, este influențat de mai mulți factori:

1. *Asamblarea și secreția TGRL*, respectiv, de chilomicroni (sursă de TG exogene), sintetizați la nivel intestinal și de VLDL (sursă de TG endogene), sintetizate la nivel hepatic, prin intervenția proteinei de transfer microzomal al trigliceridelor (MTTP). Producția hepatică de VLDL depinde de disponibilitatea de acizi grași liberi (AGL) și de Apo B (fiind necesară o moleculă Apo B-100 per particulă). În stările de insulinorezistență, de exemplu, prin intensificarea activității lipazei hormonosensibile, crește eliberarea de AGL de la nivelul țesutului adipos și fluxul acestora către ficat, de asemenea, scade degradarea intracelulară a Apo B-100 și se accentuează activitatea MTTP, toate acestea având drept consecință formarea, în cantitate crescută, de particule VLDL de dimensiuni mari, bogate în TG ($VLDL_1$).[6]
2. *Activitatea lipoproteinlipazei (LPL)*. Aceasta catalizează hidroliza TG din compoziția VLDL și chilomicronilor, ajunși în circulație, cu eliberare de AGL, ce vor fi utilizați în țesuturi. Pe măsură ce nucleul de TG este hidrolizat, iar fosfolipidele, Apo A și Apo C de la suprafață sunt transferate către HDL, iau naștere particule reziduale, cu densitate mai mare, greutate moleculară tot mai mică și conținut îmbogățit în colesterol (atât liber, cât și esterificat): remnanți de VLDL (VLDL mici) și IDL, respectiv, remnanți de chilomicroni. IDL sunt transformate ulterior în LDL, sub acțiunea LPL și a lipazei hepatice (LH). [3,6,8]

O lipoliză eficientă a TG din particulele VLDL, sub acțiunea LPL, se însoțește de conversia rapidă către particule LDL de dimensiuni normale, cu limitarea formării de remnanți.

Activitatea LPL este inhibată de Apo C-I, Apo C-III și *angiopoietin-like protein* (ANGPTL) 3, 4 și 8 și stimulată de către Apo C-II, Apo A-V, *glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein binding protein-1* (GPIHBP1) sau *lipase maturation factor 1* (LMF1).[6,12]

Reducerea activității LPL, prin mutații cu pierdere de funcție ale genei acesteia, pe de o parte și prin creșterea conținutului de Apo C-III sau ANGPTL 3 (sau a altor factori inhibitori) sau prin scăderea nivelului unor factori potențatori (Apo A-V), pe de altă parte, se corelează cu hipertrigliceridemie, acumularea de LP remnante și creșterea RCVR. [6,7,12]

În Figura 40.6.1. sunt ilustrați principalii factori ce influențează activitatea LPL.

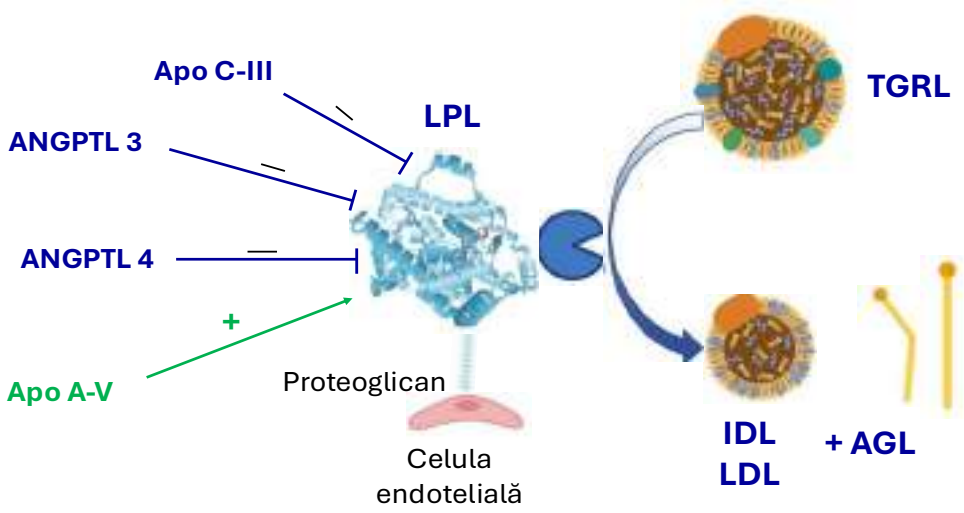


Figura 40.6.1. Principalii factori ce influențează activitatea LPL[12]
LPL=lipoproteinlipaza; Apo=apolipoproteina; ANGPTL=angiopoietin-like protein; TGRL=lipoproteine bogate în trigliceride; AGL=acizi grași liberi

3. *Eficacitatea clearance-ului hepatic al TGRL*. Preluarea la nivel hepatocitar a LP remnante se face prin interacțiunea cu receptorii LDL (LDLR) și proteina 1 înrudită cu receptorul LDL (LRP), care recunosc Apo E sau cu heparansulfat proteoglicanii (HSPG) de suprafață. Apo E intervine în legarea acestor LP de heparansulfat și receptorii LDLR și LRP. Mutații ale genei Apo E, cu izoforma E2, forma homozigotă (disbetalipoproteinemia familială), se caracterizează prin acumularea, în concentrații plasmatice crescute, de LP remnante, bogate în colesterol și înalt aterogene, ca urmare a legării defectuoase de receptorii hepatocitari (LDLR și LRP) și a reducerii clearance-ului acestora.[6]

Persistența în circulație a TGRL (prin hiperproducție sau încetinirea degradării și a clearance-ului lor hepatic) duce la amplificarea schimbului de TG de la nivelul acestora, cu esteri de colesterol de la nivelul HDL și LDL. Aceste schimburi lipidice sunt mediate de proteina de transfer al esterilor de colesterol (CETP). Prin acest transfer, VLDL sunt îmbogățite în esteri de colesterol și totodată, crește conținutul de TG atât din LDL, cât și din HDL. LDL și HDL sunt ulterior hidrolizate de LPL și LH, ducând la producerea de sdLDL și HDL mici (HDL_3). Activitatea LH este crescută, în special, la pacienții cu DZ tip 2, fapt care va facilita generarea de particule LDL și HDL reduse în dimensiuni.

Afinitatea Apo A-I pentru particulele mici de HDL este redusă, ducând la disocierea Apo A-I și eliminarea accelerată a acesteia de către rinichi. În plus, producția de Apo A-I poate fi scăzută la persoanele cu DZ tip 2, prin inhibarea expresiei acesteia, favorizată, pe de o parte, de factorul de transcripție ChREBP (Carbohydrate response element binding protein), activat de hiperglicemie, iar pe

de altă parte, de insulinorezistență. Rezultatul net este reprezentat de niveluri mai scăzute de Apo A-I și HDLc.[13]

În felul acesta, hipertrigliceridemia determină scăderea nivelului plasmatic al HDLc și generarea de sdLDL. Aceste particule LDL mici și dense sunt, în mod deosebit, mai aterogene, ca urmare a caracteristicilor lor biologice: timp prelungit de rezidență plasmatică, prin scăderea afinității față de LDLR; capacitate crescută de penetrare în peretele arterial; afinitate crescută pentru proteoglicani, favorizând reținerea și acumularea lor în peretele arterial; susceptibilitate mai mare la oxidare.[14] Dimensiunile mici ale particulelor LDL și HDL sunt factori predictivi independenți ai unui risc cardiovascular crescut.[3]

La ora actuală, intervențiile terapeutice adresate reducerii colesterolului remnant vizează *scăderea formării de TGRL* (fie prin inhibarea sintezei de Apo B-100, fie prin inhibarea MTTP, care intervine în asamblarea particulelor VLDL) sau *creșterea activității LPL*, cu intensificarea ratei lipolizei și reducerea formării de remnanți (prin inhibarea sintezei Apo C-III sau a ANGPTL3).

40.6.2. Lipoproteina (a)

Lipoproteina (a), abreviată Lp(a) și identificată pentru prima dată în 1963 de norvegianul Kåre Berg, este un factor de risc genetic independent pentru BCVA: infarct miocardic (IM), accident vascular cerebral (AVC), boală arterială periferică (BAP), insuficiență cardiacă (IC), dar și pentru stenoza aortică, prin calcificare valvulară.[15] Studii clinice au demonstrat că riscul cardiovascular se amplifică proporțional cu creșterea nivelului acesteia.[16]

40.6.2.1. Structura Lp(a)

Lp(a) are o structură similară cu particula LDL, dar prezintă în plus în componența sa o apolipoproteină specifică, Apo(a), legată covalent, printr-o singură punte disulfidică, de Apo B-100. Nucleul lipidic conține colesterol esterificat și TG, iar învelișul extern este format dintr-un strat unic de fosfolipide.[15]

Spre deosebire de LDL, care reprezintă produsul final al metabolismului VLDL, Lp(a) este sintetizată și secretată, ca particulă completă, direct de către hepatocite, concentrația plasmatică a acesteia având un înalt determinism genetic. Timpul de înjumătățire (t½) plasmatic este de aproximativ 3-4 zile, iar eliminarea acestei particule se face predominant pe cale renală. Eliminarea prin intermediul LDLR reprezintă o cale metabolică secundară.[15]

Apo(a) este o glicoproteină cu structură unică, ce conține mai multe domenii kringle IV (KIV), având 10 tipuri diferite (KIV tip 1→10), un singur domeniu kringle V (KV) și un domeniu de serin-protează (similar cu cel din structura plasminogenului, dar inactiv enzimatic). Domeniile kringle sunt secvențe proteice autonome, care se pliază în bucle mari, stabilizate prin trei legături disulfidice. Domeniul KIV tip 2 poate avea bucle care se repetă în număr variabil (de la 3 la peste 40), în funcție de polimorfismul genetic. Numărul de repetiții KIV tip 2 determină în mod direct dimensiunea Apo(a) și greutatea moleculară a Lp(a), ce poate varia, astfel, între 275-800 kDa. Există o relație inversă între dimensiunea Apo(a) și nivelurile plasmatice ale Lp(a). Astfel, la persoanele la care există mai puține astfel de repetiții, dimensiunile Apo(a) sunt mai mici, iar concentrația plasmatică a Lp(a) este mai mare, crescând riscul cardiovascular.[15,17]

Gena LPA, situată pe cromozomul 6q26-27, determină dimensiunea Apo(a), și este extrem de polimorfă, explicând peste 40% din variabilitatea concentrației plasmatice a Lp(a).[15]

40.6.2.2. Mecanisme fiziopatologice

Rolul fiziologic al Lp(a) rămâne un subiect de dezbatere. Se presupune că aceasta intervine în vindecarea rănilor, angiogeneză și apărarea împotriva anumitor infecții (prin recrutarea celulelor inflamatorii).[18]

Mai relevant este, însă, rolul său în patologia cardiovasculară.

Structura complexă a Lp(a) îi conferă proprietăți proaterogene, protrombotice și proinflamatorii, prin mai multe mecanisme.[19,20]

Prezența Apo(a), legată covalent de Apo B-100, conferă particulei Lp(a) o structură mai densă, comparativ cu LDL, ceea ce îi reduce afinitatea legării de LDLR. De altfel, clearance-ul Lp(a) se face preponderent pe cale renală, determinând creșterea nivelului său plasmatic la persoanele cu insuficiență renală cronică. Acest mecanism ar putea explica și motivul pentru care terapia cu statine este ineficientă pentru scăderea valorilor Lp(a) și se poate manifesta ca rezistență la tratamentul cu statine.[16] În schimb, tratamentul cu inhibitori PCSK9 s-a dovedit eficient în ceea ce privește reducerea concentrației Lp(a).[17]

Lp(a), ca urmare a dimensiunii și densității sale, conferite de prezența Apo(a), poate pătrunde mai ușor în endoteliul vascular. Un aspect important este capacitate crescută de oxidare a fosfolipidelor din componența sa, rezultând fosfolipide oxidate (OxFL), extrem de aterogene. Conținutul crescut de OxFL îi conferă capacitatea de a interacționa mai ușor cu proteoglicanii din matricea extracelulară și de a se acumula în peretele arterial, declanșând răspunsuri inflamatorii, ce contribuie la formarea și progresia plăcilor de aterom. Astfel, Lp(a) promovează disfuncția endotelială și stresul oxidativ, creșterea expresiei moleculelor de adeziune intracelulară (ICAM) și adeziunea monocitelor la endoteliu, formarea de celule spumoase, dar și proliferarea celulelor musculare netede din peretele vascular și remodelarea arterială.[15,19–21]

Se estimează că echimolar, Lp(a) are o capacitate aterogenă de aproximativ 6 ori mai mare decât cea a LDL, acest surplus de aterogenitate fiind conferit, în special, de conținutul de OxFL.[21]

Ca urmare a similitudinii structurale dintre Apo(a) și plasminogen, Lp(a) poate stimula producția de inhibitor al activatorului plasminogenului-1 (PAI-1), reducând fibrinoliza și accentuând riscul trombotic. Cu toate acestea, studiile de asociere genetică sau experimentale nu au demonstrat o asociere între nivelurile plasmatice ridicate de Lp(a) și riscul de tromboembolism venos sau hipercoagulabilitate.[15,21]

În plus, Lp(a) favorizează și activarea și agregarea plachetară, prin interacțiunea dintre OxFL prezente în Lp(a) cu diverși receptori plachetari, inclusiv receptorul-1 activat de protează (PAR-1) și CD36.

Studiile observaționale au arătat că nivelurile plasmatice crescute de Lp(a) sunt asociate cu rezultate mai slabe, pe termen lung, la persoanele supuse revascularizării miocardice și că terapia antiplachetară dual prelungită oferă beneficii acestor pacienți.[15,22]

Pe de altă parte, nivelul crescut de Lp(a) este un factor de risc semnificativ pentru stenoza aortică, prin calcificare valvulară, posibil, prin capacitatea Lp(a), prin conținutul său de OxFL, de a promovarea inflamația, formarea de microtrombi și facilitarea semnalizării proosteogene, cu calcificare locală, prin creșterea expresiei proteinei morfogenetice osoase 2 (BMP2).[21]

40.6.2.3. Screening

Măsurarea Lp (a) nu este încă determinată de rutină și se efectuează, de regulă, o singură dată în viață, întrucât concentrația ei plasmatică este determinată genetic (în proporție de aproximativ 90%), rămâne stabilă pe tot parcursul vieții (atingând nivelul stabil în jurul vârstei de 5 ani) și este relativ puțin afectată de obiceiurile alimentare și stilul de viață.[4,23–25]

La nivel global, se estimează că 20-25% din populația lumii are niveluri ridicate de Lp(a), peste 50 mg/dL (125 nmol/L), cu unele particularități: persoanele de origine africană au niveluri de Lp(a) mai mari, iar cele de origine asiatică, mai mici, comparativ cu populația caucaziană.[16,19]

Lp(a) conține colesterol în cantități variabile, prin urmare, nivelurile ridicate de Lp(a) pot crește nivelul plasmatic al LDLc. Metodele standard utilizate în laboratoarele clinice pentru determinarea LDLc cuprind de fapt cantitatea de colesterol care se află atât în particulele LDL, cât și în Lp(a).[26] Se estimează că fiecare 10 mg/dL de Lp(a) din sânge determină creșterea LDLc cu 3-4 mg/dL. Astfel, două

persoane cu valori similare ale LDLc pot avea grade de risc cardiovascular diferite, în funcție de valoarea Lp(a).[27]

Un nivel crescut al Lp(a) prezice riscul cardiovascular aterosclerotic, independent de nivelul LDLc. Scorurile de risc care includ Lp(a), precum SAFEHEART, la persoanele cu hipercolesterolemie familială (HF), pot prezice cu mai multă acuratețe riscul de evenimente cardiovasculare și mortalitate.[28]

În Tabelul 40.6.1 este redată clasificarea Lp(a) în funcție de nivel, în corelație cu amplificarea riscului cardiovascular.

Tabelul 40.6.1. Gradele de creștere ale Lp(a)[29]

Gradul de creștere a Lp(a)	**Nivelul Lp(a) (mg/dL)**	**Nivelul Lp(a) (nmol/L)**	**Percentila populației**	**Creșterea riscului CV (X)**
Ușor	30-50	75-125	75	1,2
Moderat	50-100	125-250	80-95	1,4
Crescut	100-180	250-430	95-99	2
Foarte crescut	> 180	> 430	> 99	4

Factorul de conversie de la mg/dL la nmol/L este de aproximativ 2,4 (imprecis).

Pentru a converti miligramele (mg) ale unui lipid în moli (mol), trebuie să cunoaștem masa molară a lipidului respectiv. Masa molară este masa unui mol dintr-o substanță și este exprimată în grame per mol (g/mol). Conversia implică împărțirea masei în miligrame la masa molară (în g/mol) și apoi convertirea miligramelor în grame (1 mg = 0,001 g).

Masa molară a Lp(a) nu este o valoare fixă datorită structurii sale unice, în special a numărului variabil de repetiții KIV tip 2 din componenta Apo(a). Această variație a dimensiunii Apo(a) duce la o gamă variată de mase molare. În general, masa molară a Lp(a) poate varia de la 800 kDa până la 1330 kDa **(1 kDa**=1.66053907 × 10^{-18} **mg; 1 mg =6.02214076 × 10^{17} kD). Dacă dorim să aflăm numărul de particule/L, atunci vom înmulți concentrația în mol/L cu numărul lui Avogadro** (6.02214086×10^{23} particule/mol).

Nu există un consens privind valoarea prag a Lp(a) care să indice un risc semnificativ. În general, un nivel >50 mg/dL (sau >125 nmol/L) este considerat patologic[23], dar se estimează că riscul de infarct miocardic crește deja la valori >30 mg/dL (sau >75 nmol/L, >percentila 75).[25] O indicație relativă pentru măsurarea nivelului de Lp(a) sunt antecedentele familiale de BCVA prematură.[25]

Rolul Lp(a) în BCVA este recunoscut de majoritatea ghidurilor de management al riscului cardiovascular. Principalele recomandări privind screening-ul Lp(a) sunt redate în Tabelul 40.6.2.

Tabelul 40.6.2. Recomandările ghidurilor privind screening-ul Lp(a)

Ghid de practică clinică	**Recomandări**
Ghidul de dislipidemie al Societății Canadiene de Boli Cardiovasculare din 2021[23]	Lp(a) se măsoară o dată în viața unei persoane, ca parte a screening-ului lipidic inițial.
Declarația științifică NLA (National Lipid Association) din 2019[25]	Se recomandă măsurarea Lp(a) la persoanele cu BCVA prematură, nivel de LDLc ≥190 mg/dL, răspuns de scădere a LDLc mai mic decât cel așteptat, BCVA recurentă sau progresivă, stenoză valvulară aortică calcificată și antecedente familiale de niveluri crescute de Lp(a).
Declarația de consens a Societății Europene de Ateroscleroză (EAS) din 2022[29]	• Lp(a) trebuie măsurată cel puțin o dată în viață la adulți, pentru identificarea persoanelor cu risc cardiovascular crescut; • Screening-ul este, de asemenea, recomandat la tinerii cu antecedente de AVC ischemic sau antecedente familiale de BCVA prematură sau nivel crescut de Lp(a) și fără alți factori de risc identificabili; • Testarea în cascadă pentru Lp(a) este recomandată în contextul HF, antecedentelor familiale de valori ale Lp(a) (foarte) ridicate și antecedentelor personale sau familiale de BCVA.

40.6.2.4. Terapii de reducere a Lp(a)

Dintre tratamentele hipolipemiante actuale, ***inhibitorii PCSK9***, atât anticorpii monoclonali (evolocumab și alirocumab), cât și siRNA (inclisiran), au dovedit efecte susținute de reducere a Lp(a). În studiul ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment with Alirocumab), tratamentul cu *alirocumab* a determinat o reducere cu aproximativ 23% a nivelului Lp(a)[30] iar în studiul FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk), *evolocumab* a produs o scădere cu aproximativ 27% a concentrației Lp(a), în asociere cu reducerea semnificativă a riscului de evenimente cardiovasculare.[31] Totodată, tratamentul cu *inclisiran* a redus valoarea mediană a nivelului Lp(a) cu aproximativ 15-20%, în programul de studii ORION/VICTORION.[32]

Statinele nu influențează nivelul Lp(a), iar ezetimib a redus, potrivit unei meta-analize, valoarea Lp(a) cu aproximativ 7,6%[33], deși alte studii nu au confirmat modificări semnificative.

Niacina, un agent hipolipemiant ce inhibă lipoliza în țesutul adipos, reducând fluxul de AGL către ficat, cu scăderea consecutivă a producției hepatice de VLDL, și având efecte de micșorare a concentrației LDLc, TG serice și creștere a HDLc, a demonstrat, în unele studii, reducerea semnificativă a nivelului Lp(a) de până la 30-40%, dependent de doză, însă fără influențarea morbi-mortalității cardiovasculare și cu prețul unor reacții adverse severe (gastrointestinale, hepatice sau flushing), care o fac nerecomandabilă.[34]

Afereza lipoproteinelor este o metodă eficientă de îndepărtare a LP ce conțin Apo B, la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă (HoFH) și, de asemenea, singurul tratament disponibil, aprobat de FDA, cu indicație specifică de reducere a Lp(a), în special la persoanele cu niveluri foarte mari ale acesteia și RCVR crescut. Afereza LP are potențialul de a reducere a Lp(a) cu 63% (și a LDLc cu 64%), comparativ cu valorile de dinaintea procedurii.[35]

Opțiunile terapeutice cele mai promițătoare sunt terapiile emergente ce vizează direct Lp(a), blocând ARNm al genei ce codifică Apo(a), prin tehnologii precum siRNA, oligonucleotide antisens (ASO) sau peptide mici inhibitorii (SMI).[21] Aceste terapii noi vor fi abordate în capitolul 40.7.

40.6.3. Riscul rezidual inflamator

Riscul rezidual inflamator se referă la riscul de evenimente cardiovasculare sau de progresie sau apariție a leziunilor vasculare, din cauza inflamației asociate, la pacienții tratați conform standardelor de îngrijire recomandate. Studii de viață reală au arătat, la persoane aparent sănătoase, creșterea markerilor inflamatori, proporțional cu prezența factorilor de risc tradiționali aterosclerotici. Condiții precum DZ tip 2, obezitatea, HTA, dislipidemia, fumatul, sedentarismul sau vârsta înaintată, induc inflamație și disfuncție endotelială.[36]

40.6.3.1. Mecanismul aterosclerozei și inflamației

Inflamația are un rol major în aterogeneză, intervenind în toate etapele evolutive ale procesului aterosclerotic (disfuncția endotelială, formarea, progresia, dar și destabilizarea plăcii de aterom).[37] Se consideră, la ora actuală, că ateroscleroza este un proces inflamator de intensitate redusă (în special, în etapele inițiale), care se poate intensifica, pe măsura progresiei plăcii de aterom, implicând și un răspuns autoimun.[38,39]

Clasic, procesul aterogen, dezvoltat la nivelul intimei arteriale, este declanșat de pătrunderea și acumularea în spațiul subendotelial a particulelor LDL, mediate de interacțiunea Apo B-100 cu proteoglicanii din peretele arterial. S-a observat că Apo E, Apo C-III și amiloidul A seric (SAA) favorizează această interacțiune.[14] La nivelul intimei, lipidele (fosfolipide, colesterol liber și esterificat) și Apo B-100 din componența LDL suferă modificări oxidative, prin mecanisme enzimatice (precum mieloperoxidaza) sau non-enzimatice (prin intervenția speciilor reactive de oxigen, ROS), rezultând particule LDL oxidate (OxLDL), care inițiază un *răspuns inflamator steril*, cu eliberarea de molecule

de adeziune și chemokine de către celulele endoteliale activate, recrutarea monocitelor și diferențierea acestora în macrofage, care fagocitează OxLDL, devenind celule spumoase, activarea celulelor musculare netede, eliberarea de citokine proinflamatorii, cu recrutarea de noi celule mieloide (monocite, neutrofile, trombocite) și întreținerea răspunsului inflamator, cu progresia plăcii de aterom.[14,38,39]

Proteina chemoatractantă a monocitelor-1 (MCP-1), molecula de adeziune a celulelor vasculare-1 (VCAM-1) și molecula de adeziune intercelulară-1 (ICAM-1) joacă roluri semnificative, prin recrutarea monocitelor și macrofagelor. Macrofagele implicate pot fi clasificate ca M1 (proinflamatorii) sau M2 (antiinflamatorii), iar menținerea unui echilibru între acestea este crucial pentru progresia sau regresia procesului inflamator.[40] Celulele musculare netede vasculare activate suferă modificări de transdiferențiere, putând deveni celule spumoase, fibroblaste, fibromiocite, adipocite, celule endoteliale sau celule asemănătoare osteoblastelor, celule cu fenotip similar celulelor stem mezenchimale, contribuind la formarea structurii fibroase a plăcii de aterom și la calcificarea arterială.[38]

Particulele oxLDL modificate, reținute în peretele vascular, componentele lipidice bioactive proinflamatorii eliberate, precum OxFL sau cristalele de colesterol, rezultate din denaturarea particulelor, creează *"pattern-uri moleculare asociate leziunilor"* (damage-associated molecular patterns, DAMPs), care sunt identificate de receptorii specifici de recunoaștere a pattern-ului (PRR), precum receptorii Toll-like (receptori transmembranari "santinelă"), dar și de inflamazomi, precum NLRP3 (*nod-like receptor family pyrin domain containing 3*), ceea ce induce activarea de semnale proinflamatorii și protrombotice de apărare, cu autoîntreținerea procesului inflamator cronic local (dar și sistemic): recrutarea de celule imuno-inflamatorii (monocite-macrofage, neutrofile, limfocite, celule dendritice), inducerea apoptozei celulare sau necrozei, putând contribui la formarea miezului necrotic al plăcii de aterom și vulnerabilizarea acesteia.[38]

Astfel, recunoașterea OxFL de către receptorii Toll-like și în particular, de către complexul heterodimeric TLR4-TLR6 și receptorii scavenger CD36, induce eliberarea de chemokine, prin intermediul factorului de transcripție NF-kB (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), cu recrutarea de noi monocite.[41,42]

Cristalele de colesterol intervin în activarea inflamazomului NLRP3, un complex molecular intracelular din familia de receptori PRR, ce recunosc DAMPs, implicat în răspunsul imun înnăscut, care joacă un rol crucial în inițierea și progresia aterosclerozei prin promovarea inflamației vasculare și interferarea cu metabolismul lipidic. Activarea inflamazomului NLRP3 promovează producția locală de interleukine IL-1β și IL-18. [43]

Prezența limfocitelor T și B la nivelul plăcii de aterom dovedește intervenția unui răspuns imun în procesul de aterogeneză.[39] Ambele tipuri de celule T sunt prezente, T helper (Th, CD4+) și T citotoxice (CD8+). Diferite subseturi de celule T, cum ar fi Th1, Th2 și Th17, eliberează citokine specifice cu efecte proinflamatorii sau de reglare. Limfocitele Th1 sunt predominante la nivelul plăcii aterosclerotice, iar citokinele asociate cu acestea (precum IFN-γ) joacă un rol important în patogeneza procesului aterogen. Celulele CD8+ pot avea efect protector prin limitarea celulelor Th1 și a macrofagelor. Celulele B reglează inflamația prin producția de IL-10. Neutrofilele intervin în procesul inflamator asociat aterosclerozei prin formarea de NET (neutrophil-extracellular-traps), rețele de fibre extraceluare, compuse majoritar din ADN (provenit din neutrofile), induse de cristalele de colesterol.[44]

Identificarea, în asociere cu procesul aterosclerotic, a prezenței de anticorpi IgG anti LDL, oxLDL sau Apo B-100, a adus argumente privind rolul de autoantigen al LDL în placa de aterom, cu inducerea un răspuns imun, care contribuie la dezvoltarea și progresia plăcii de aterom.[39] În studii experimentale, imunizarea cu LDL a conferit protecție împotriva aterosclerozei, la iepuri.[45] Pornind de la această observație, sunt în cercetare noi strategii terapeutice pentru BCVA, vizând modularea răspunsului imun împotriva antigenelor de la nivelul plăcii de aterom, prin vaccinare, antigenele

propuse fiind oxLDL, Apo B-100 și proteina de șoc termic (HSP) 60/65.[39,46] Totuși, provocările unei astfel de terapii antiaterosclerotice prin vaccinare sunt extrem de mari, aceasta nedepășind încă stadiul experimentelor pe animale.

Pe lângă LDL, alte LP ce conțin Apo B (cu diametrul <70 nm), precum Lp(a), care reprezintă principala sursă de OxFL proinflamatorii, și remnanții TGRL, bogați în colesterol, pătrund cu ușurință și se acumulează la nivel intimal (fenomen cu atât mai intens cu cât persistența lor în circulație este mai mare), cu exacerbarea procesului inflamator.[3,14] Spre deosebire de particulele LDL, care sunt mai ușor fagocitate de către macrofage în urma oxidării lor, remnanții TGRL pot fi preluați în starea lor nativă, accelerând procesul aterogen.[47] În studii intervenționale, Apo B-48 a fost identificată în plăcile aterosclerotice de la nivelul arterelor aortice, carotide și femurale umane, obținute din specimenele de endarterectomie, dovedind prezența remnanților de chilomicroni.[48]

De asemenea, merită menționat faptul că inflamația și cascada trombotică sunt strâns legate: inflamația declanșează și amplifică răspunsul trombotic, în anumite condiții patologice, rezultând formarea de trombi, cu complicarea plăcii de aterom.

40.6.3.2. Identificarea riscului inflamator

Nivelurile crescute ale biomarkerilor inflamatori pot identifica persoanele care ar putea beneficia de terapia de reducere a inflamației. Biomarkerii pot fi utilizați și pentru evaluarea răspunsului la tratament.[36,44]

Principalii markeri inflamatori sunt redați în Tabelul 40.6.3.

Tabelul 40.6.3. Principalii markeri inflamatori[44]

Biomarker	**Mecanism**
Proteina C reactivă înalt sensibilă (hs-CRP)	Proteină de fază acută, produsă la nivel hepatic
	Sinteza ei este indusă de IL-1, IL-6 si TNF-α
	Studiile utilizează o valoare a hsCRP ≥2 mg/L ca nivel prag, indicând un risc cardiovascular crescut
	Valoarea ei este influențată de infecții, obezitate, vârsta avansată, HTA, DZ, fumat
Fibrinogenul	Afectează agregarea plachetară și funcția endotelială și influențează vâscozitatea plasmatică
Acidul uric	Factor de risc independent pentru BCVA. Leagă OxFL aterogene proinflamatorii, care, la rândul lor, amplifică procesul inflamator
Lipoproteina (a)	Asociată cu riscul de BCVA; efecte proinflamatorii, protrombotice, proaterogene, prin conținutul de OxFL, atragerea celulelor inflamatorii, promovarea proliferării celulelor musculare netede
Biomarkeri noi	OxLDL, cistatina C, adrenomedulina, microARN-uri specifice, Lp-PLA2, metaloproteinaze matriceale (stromelizina 2) etc.

OxLDL= LDL oxidat; Lp-PLA2=fosfolipaza A2 asociată lipoproteinelor; IL=interleukina; TNF=factor de necroză tumorală

Proteina C reactivă înalt sensibilă (hs-CRP) este biomarkerul inflamator cel mai studiat. Într-o serie de studii clinice, care au investigat medicația hipolipemiantă, nivelurile plasmatice crescute ale hsCRP ≥2 mg/L au reprezentat un factor de risc independent de valoarea LDLc pentru evenimentele majore cardiovasculare, atât în prevenția primară, cât și secundară, asociindu-se cu RCVR.

În studiul JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Interventional Trial Evaluating Rosuvastatin), persoanele aparent sănătoase, fără hiperlipidemie, dar cu valori crescute ale hs-CRP, au avut un risc suplimentar de evenimente majore cardiovasculare, redus semnificativ de tratamenul cu rosuvastatină. [49]

În studiul PROVE-IT TIMI-22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22), de prevenție secundară, la pacienții cu IM, rata evenimentelor recurente a fost cu până la 60% mai mare, în cazul nivelurilor crescute ale hs-CRP≥2

mg/L, independent de intensitatea terapiei cu statine,[50] indicând necesitatea unor intervenții terapeutice specifice asupra riscului inflamator rezidual, dincolo de tratamentul hipolipemiant.[51]

40.6.3.3. Intervenții antiinflamatorii de reducere a riscului aterogen

1. Optimizarea stilului de viață

Alimentația sănătoasă (bogată în fructe, legume, nuci, cereale integrale, pește, fibre alimentare, probiotice, cu limitarea aportului de grăsimi saturate, zahăr, sare și alcool), în asociere cu exercițiile fizice, somnul adecvat, reducerea stresului și abandonarea fumatului au fost asociate cu scăderea inflamației, prin inhibarea producției de citokine proinflamatorii, limitarea migrării neutrofilelor și influențarea pozitivă a fagocitozei.

Dieta mediteraneană și dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) au dovedit efecte antiinflamatorii.

Activitatea fizică poate stimula răspunsurile antiinflamatorii prin creșterea numărului circulant de limfocite T secretoare de IL-10 și reducerea numărului circulant de monocite proinflamatorii.[44]

2. Medicația hipolipemiantă:

- Statinele: inhibă eliberarea de chemokine, inhibă NF-κB, TNF-α și IL-1β; în același timp, scad numărul de celule inflamatorii din plăcile aterosclerotice;
- Ezetimibul: scade conținutul de macrofage și expresia MCP-1 în leziunile aterosclerotice, scade activitatea NF-κB;
- Inhibitori PCSK9: determină scăderea stimulării și translocării NF-κB.[44]

3. Medicamente antiinflamatoare:

- Colchicina inhibă polimerizarea microtubulilor citoscheletici, ducând la inhibarea semnalelor inflamatorii și reducerea mobilității celulare, adeziunii și activării celulelor imune. Previne activarea inflamazomului NLRP3 de către cristalele de colesterol și reduce eliberarea de IL-1β și IL-18;
- Canakinumab - anticorp monoclonal uman anti IL-1β;
- Tocilizumab - anticorp monoclonal umanizat împotriva receptorului IL-6;
- Ziltivekimab - anticorp monoclonal uman împotriva ligandului IL-6;
- Anakinra – antagonist al receptorilor IL-1.[44]

40.6.3.4. Principalele studii cu colchicină cu obiectiv de reducere a riscului BCVA

Colchicina, prin modularea acțiunii neutrofilelor, celulelor endoteliale și trombocitelor, inhibând mitoza, hiperplazia vasculară și fibroza, intervine în procesul de aterogeneză. Ea inhibă polimerizarea microtubulilor citoscheletici și previne activarea inflamazomului NLRP3 de către cristalele de colesterol, reducând astfel eliberarea de IL-1β.[52]

Colchicina, prin prevenirea fisurilor și rupturii ateroamelor, mediate de neutrofile, ar putea reduce incidența sindromului coronarian acut (SCA).

Un studiu pilot efectuat pe 200 de pacienți cu boală coronariană clinic stabilă, care primeau deja atorvastatină, a arătat că 4 săptămâni de terapie cu colchicină au dus la o scădere cu 60% a nivelurilor de hs-CRP.[53]

40.6.3.4.1. *Studiul LoDoCo* (The effect of low dose colchicine on the natural history of patients with stable coronary disease)

A fost un studiu prospectiv, randomizat, în care 532 de pacienți cu boală coronariană stabilă, care primeau aspirină și/sau clopidogrel și statine, au fost repartizați aleatoriu în două brațe, cu asociere de colchicină 0,5 mg/zi, respectiv, placebo, fiind urmăriți timp de 3 ani. Obiectivul primar compozit a fost incidența SCA, stopului cardiac extraspitalicesc sau AVC ischemic. Acesta a fost prezent la 5,3% dintre pacienții care au primit colchicină și la 16% din cei cu placebo. Într-o analiză secundară, care a exclus 32 de pacienți tratați cu colchicină, care s-au retras în termen de 30 de zile, din cauza intoleranței

intestinale, și 7 pacienți care nu au început tratamentul, obiectivul primar compozit a apărut la 4,5% față de 16% (p<0,001). Studiul a concluzionat că asocierea de colchicină 0,5 mg/zi la tratamentul cu statine și alte terapii standard de prevenție secundară poate fi eficientă pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu boală coronariană stabilă.[54]

40.6.3.4.2. Studiul LoDoCo2

A fost un studiu clinic dublu-orb, controlat placebo, care a randomizat 5552 de pacienți cu boală coronariană cronică, pentru administrare fie de colchicină 0,5 mg zilnic, fie placebo. Obiectivul primar a fost definit ca un compozit incluzând decesul cardiovascular, IM, AVC ischemic sau revascularizarea coronariană determinată de ischemie. Perioada mediană de urmărire a fost de aproximativ 30 de luni. Criteriul de evaluare principal a apărut la 6,8% dintre pacienții din grupul tratat cu colchicină și la 9,6% dintre pacienții din grupul placebo (p<0,001). Analizate separat, toate componentele obiectivului primar compozit au avut o tendință de reducere în grupul tratat cu colchicină, față de placebo, diferențele fiind semnificative în cazul IM și revascularizării coronariene determinate de ischemie. Colchicina a fost bine tolerată, la peste 90% dintre subiecți, fără efecte secundare semnificative. Conform rezultatelor acestui studiu, colchicina ar putea fi o alegere bună pentru prevenirea pe termen lung a evenimentelor cardiovasculare, la pacienții cu boală coronariană cronică.[55]

40.6.3.4.3. Studiul COLCOT (The Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial)

A inclus un total de 4745 de pacienți care au suferit un IM în ultimele 30 de zile și au fost randomizați pentru a li se administra 0,5 mg colchicină sau placebo (pacienții cu boală coronariană stabilă nu au fost incluși în COLCOT, spre deosebire de studiile LoDoCo). Obiectivul primar compozit a fost definit ca timpul până la primul eveniment dintre următoarele: deces cardiovascular, stop cardiac, IM, AVC sau spitalizare urgentă pentru angină pectorală, care a necesitat revascularizare coronariană. Toți pacienții au primit terapie medicamentoasă conform ghidurilor și intervenție coronariană percutanată (PCI), dacă a fost indicată, înainte de randomizare. Durata urmăririi a fost de 23 de luni. Rata obiectivului primar compozit a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu colchicină față de grupul placebo (5,1% vs 7,1%; p=0,004). Alte evenimente adverse au fost similare între cele două grupuri, cu excepția stării de greață și flatulenței, care au avut rate semnificativ mai mari în brațul tratat cu colchicină. Studiul a sugerat că tratamentul cu colchicină reduce eficient riscul apariției evenimentelor cardiovasculare ischemice în comparație cu placebo.[56]

40.6.3.4.4. *Studiul pilot MACT* (Mono Antiplatelet and Colchicine Therapy)

A evaluat exclusiv persoane cu SCA, care au suferit intervenții coronariene percutanate (PCI). S-a constatat că întreruperea administrării aspirinei la o zi după intervenție și administrarea de colchicină în doze mici, împreună cu ticagrelor sau prasugrel, este sigură și aduce beneficii asupra funcției plachetare și a profilului inflamator. Nivelurile de hs-CRP au scăzut de la 6,1 mg/L (IQR: 2,6-15,9 mg/L), la 24 de ore după PCI, la 0,6 mg/L (IQR: 0,4-1,2 mg/L), la 1 lună (P < 0,001), iar prevalența criteriilor de inflamație ridicată (hs-CRP ≥2 mg/L) a scăzut de la 81,8% la 11,8% (p <0,001).[57]

40.6.3.4.5. O *meta-analiză* care a inclus 5820 de pacienți, din șase trialuri clinice

A demonstrat că tratamentul cu colchicină a redus riscul cumulat al MACE (RR 0,64; CI 95% 0,36–1,14; p = 0,13), SCA (RR 0,62; CI 95% 0,27–1,41; p=0,25), stopul cardiac (RR 0,74; CI 95% 0,26–2,14, p=0,58), restenoza stentului (RR 0,71; CI 95% 0,41–1,23; p=0,22) și rata mortalității (RR 0,95; CI 95% 0,63–1,42; p=0,79). Concluzia meta-analizei a fost că la pacienții cu boala coronariană care prezintă SCA sau angină pectorală stabilă, colchicina ar putea să ofere o reducere a MACE, însă nesemnificativă statistic.[58]

Aceste trialuri ce au urmărit efectele colchicinei în prevenția secundară a BCVA, împreună cu alte studii în desfășurare, sunt sumarizate în Tabelul 40.6.4.

Tabelul 40.6.4. Trialuri clinice cu colchicină

Studiu	**Rezultate clinice**
LoDoCo (2013)54	Colchicina 0,5 mg/zi, administrată în asociere cu statina, a redus evenimentele cardiovasculare la persoanele cu boală coronariană stabilă.
LoDoCo2 (2020)55	Incidența MACE (mortalitate cardiovasculară, IM, AVC, revascularizare coronariană) s-a redus în grupul tratat cu colchicină.
COLCOT (2019)56	Timpul până la primul eveniment cardiovascular după IM a fost mai întârziat la cei tratați cu colchicină.
MACT (2023)57	La persoanele cu SCA și PCI, administrarea de colchicină, în asociere cu monoterapia antiplachetară (inhibitor P2Y12) a ameliorat riscul rezidual inflamator și trombotic.
Studiu în desfășurare	**Scop**
CONVINCE 59	Evaluarea utilizării colchicinei la persoanele cu AVC ischemic sau hemoragic
CLEAR SYNERGY60	Investigarea eficienței și siguranței colchicinei și a spironolactonei la persoanele cu IM și PCI

MACE=evenimente majore cardiovasculare; IM=infarct miocardic; AVC=accident vascular cerebral; SCA=sindrom coronarian acut; PCI=intervenții coronariene percutane.

40.6.3.5. Studii cu metotrexat

Metotrexatul inhibă proliferarea limfocitelor și producția de citokine proinflamatorii. *Studiul CIRT* (The Cardiovascular Inflammation Reduction Trial), randomizat, dublu-orb, cu doze mici de metotrexat (15-20 mg săptămânal) sau placebo, a inclus 4786 de pacienți cu IM în antecedente sau boală coronariană multivasculară, care aveau fie DZ tip 2, fie sindrom metabolic. Metotrexatul nu a avut niciun impact asupra obiectivului primar compozit, reprezentat de evenimentele majore cardiovasculare (MACE) ce a inclus IM non-fatal, AVC non-fatal sau decesul de cauză cardiovasculară. Acest lucru a fost valabil și pentru obiectivul secundar, care a adăugat spitalizarea pentru angină pectorală instabilă, ce a impus proceduri de revascularizare coronariană de urgență. Mortalitatea a fost mai mare în cazul metotrexatului în doze mici, atât din cauze cardiovasculare, cât și generale, motiv pentru care studiul a fost oprit după o perioadă mediană de urmărire de 2,3 ani. Metotrexatul nu a redus nivelurile de CRP, IL-1β sau IL-6.[61]

Intervenția factorilor inflamatori în procesul de aterogeneză și influențarea acestora de către medicația antiinflamatoare curentă sunt redate în Figura 40.6.2.

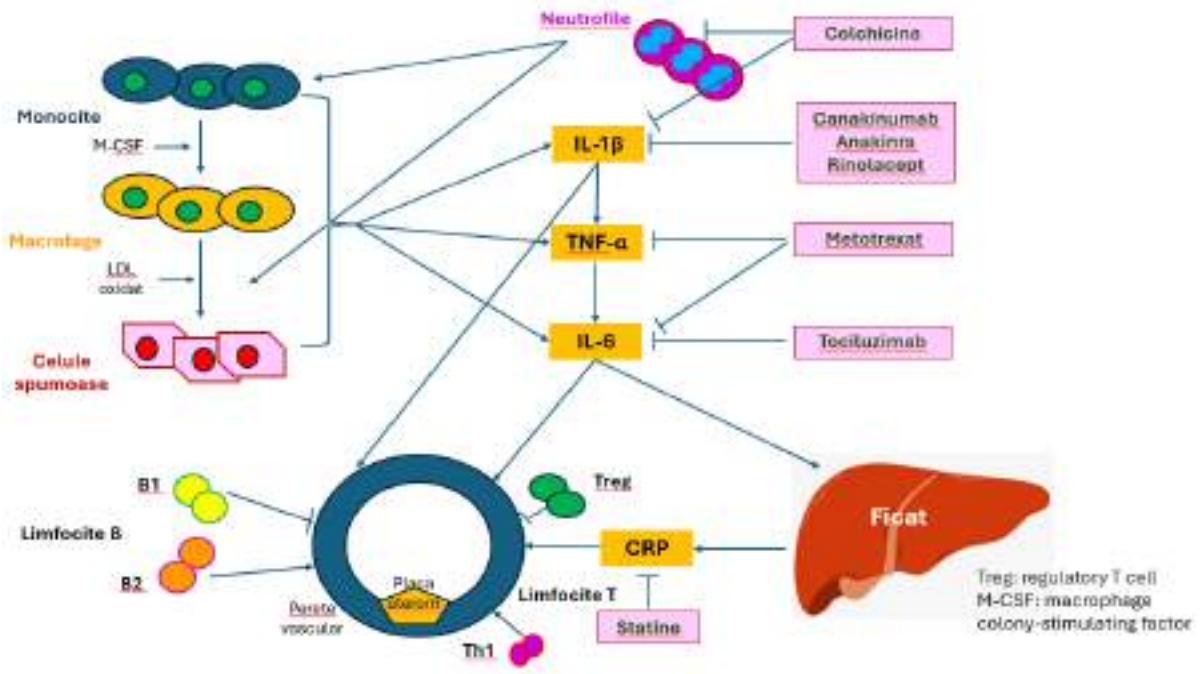


Figura 40.6.2. Intervenția medicației antiinflamatorii asupra factorilor inflamatori implicați în aterogeneză[62]

Pe baza dovezilor, se poate pleda pentru utilizarea hs-CRP în evaluarea pacienților cu BCVA stabilită și adăugarea colchicinei la regimul lor medicamentos (Figura 40.6.3).

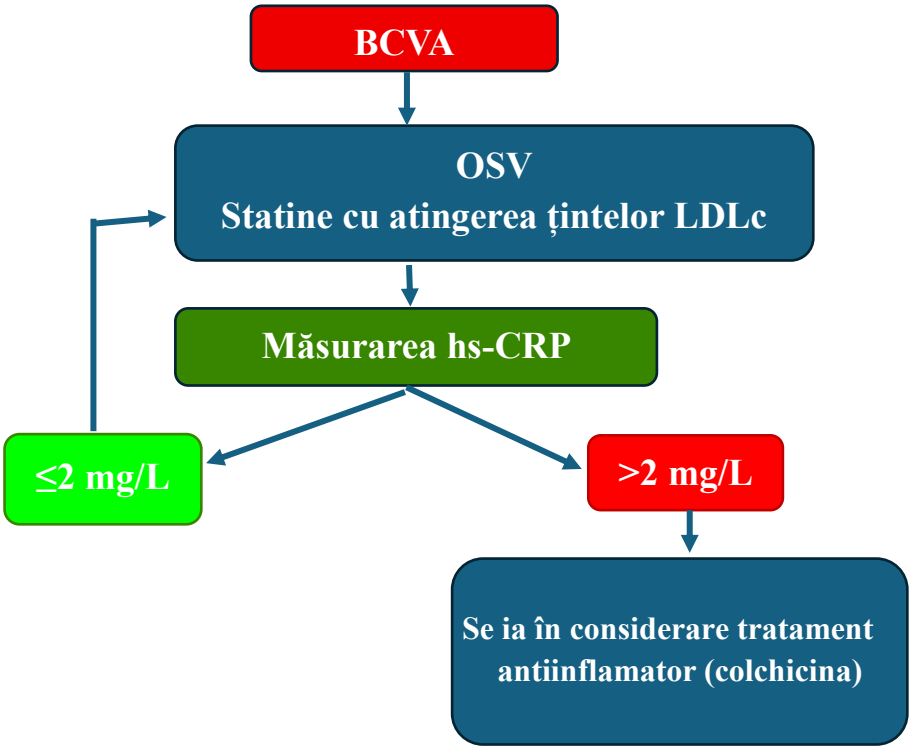


Figura 40.6.3. Reprezentare schematică a recomandărilor tratamentului cu colchicină, pentru reducerea riscului rezidual inflamator, în funcție de valoarea hs-CRP

40.6.4. Riscul rezidual trombotic

La ora actuală, atitudinea terapeutică pentru reducerea evenimentelor aterotrombotice implică asocierea terapiei hipolipemiante cu terapia antiplachetară. Dar și în aceste condiții, în prevenția secundară a BCVA, rămâne un risc rezidual de aterotromboză și evenimente cardiovasculare ulterioare, în special după intervențiile coronariene percutane (PCI), mai accentuat la persoanele cu DZ tip 2, insulinorezistență sau sindrom metabolic.[63,64]

40.6.4.1. Mecanisme implicate în riscul rezidual trombotic

Principalii factori care contribuie la activarea plachetară, ducând la aterotromboză, la persoanele cu DZ tip 2, sunt reprezentați de:

- mediul proinflamator, cu creșterea stresului oxidativ;
- modificări metabolice complexe, reprezentate de insulinorezistență, hiperglicemia cronică și dislipidemia aterogenă; hiperglicemia de durată antrenează glicarea nonenzimatică a proteinelor și lipidelor, cu obținerea produșilor finali de glicare avansată, cu rol important în declanșarea disfuncțiilor vasculare și în aterogeneză;
- perturbarea balanței hemostatice, în sens protrombotic, prin creșterea nivelului plasmatic al unor factori procoagulanți (fibrinogenul, factorul VII al coagulării, factorul von Willebrand) sau scăderea activității fibrinolitice (prin eliberarea în exces a PAI-1, inhibitorul activatorului plasminogenului-1);
- disfuncția endotelială: eliberare în exces de factori vasoconstrictori (endotelina-1), care antrenează exprimarea moleculelor de adeziune (selectine, integrine), cu favorizarea aderării leucocitare și trombocitare, în asociere cu perturbarea sintezei oxidului nitric (NO) și reducerea vasodilatației dependente de endoteliu;
- anomalii ale funcțiilor plachetare, conducând la:
  - hiperreactivitatea trombocitelor la stimulii agreganți (ADP, trombina);
  - sintetizarea în exces, de către trombocitele activate, de tromboxan A2, cu puternic efect vasoconstrictor și agregant plachetar;
  - creșterea expresiei glicoproteinei Ib (GP Ib) și a complexului de glicoproteine IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) la suprafața membranei plachetare; GP Ib este receptor pentru trombină și, de asemenea, fixează factorul von Wilebrand (FvW), cu rol în aderarea trombocitelor la straturile subendoteliale, iar GP IIb/IIIa fixează fibrinogenul (dar și FvW și fibronectina), asigurând agregarea plachetelor activate;
  - creșterea turnover-ului plachetar.[65]

Prin amplificarea acestor perturbări se produce hiperagregare plachetară, cu implicații atât în evenimentele trombotice acute, cât și în etapele inițiale ale aterogenezei.

Toate aceste procese conduc la o populație de trombocite caracterizată printr-o activare sporită, cu generare crescută de trombină și suprimarea sistemului fibrinolitic. Eliberarea de trombină de către plachete și generarea ei de novo, prin activarea căii de coagulare (ca urmare a creșterii activității factorilor VII și Xa ai coagulării), amplifică activarea plachetară și duce la formarea rețelei de fibrină, având un rol esențial în formarea trombilor. [66]

Aceste mecanisme implicate în aterotromboză sunt ilustrate în Figura 40.6.4.

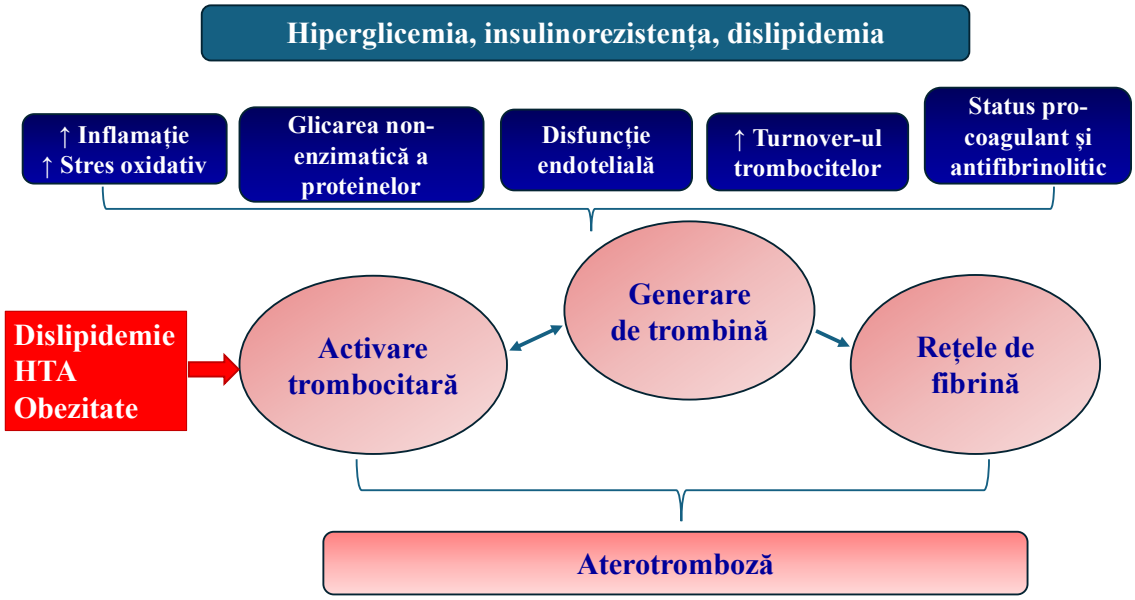


Figura 40.6.4. Principalii factori implicați în aterotromboză, la persoanele cu DZ tip 2 [66]

40.6.4.2. Terapii adresate riscului rezidual trombotic

La persoanele cu DZ tip 2 fără antecedente de BCVA simptomatică sau revascularizare, se poate lua în considerare administrarea de aspirină (acid acetilsalicilic, AAS), 75–100 mg o dată pe zi, pentru prevenirea primului eveniment cardiovascular sever, în absența unor contraindicații clare (clasă de recomandare IIb, nivel de evidență A).[67,68]

La pacienții cu BCVA constituită, monoterapia cu doze mici de aspirină este abordarea clasică adresată riscului trombotic.

Rolul antiagregant plachetar al aspirinei se exercită prin inhibarea ireversibilă a ciclooxigenazei-1 (COX-1) plachetare, cu blocarea consecutivă a sintezei de tromboxan A2, (care, prin creșterea cantității de Ca^{2+} intraplachetar, exercită un puternic efect proagregant plachetar). În adiție cu calea ciclooxigenazei, inhibată de aspirină, receptorii plachetari P2Y12 au un rol cheie în formarea trombilor arteriali. Principalii agenți antiplachetari orali care inhibă receptorii P2Y12 sunt: clopidogrel, ticagrelor și prasugrel.

Monoterapia cu clopidogrel este o alternativă sigură și eficientă la aspirină, pentru prevenția secundară, pe termen lung, la pacienții cu sindrom coronarian cronic (SCC).

Pentru prevenția cardiovasculară în special după un SCA, urmând PCI, există două abordări terapeutice utilizate în mod obișnuit, cu țintirea riscului trombotic rezidual, și anume terapia antiplachetară dual (DAPT) și inhibarea dublă, atât a agregării plachetare, cât și a cascadei coagulării.

40.6.4.2.1. Terapia antiplachetară dual (DAPT)

Terapia antiplachetară dual, combinând AAS și un inhibitor P2Y12, este utilizată pentru a reduce riscul trombotic rezidual. Studiul PEGASUS-TIMI 54, efectuat la pacienți cu SCA sau boală coronariană stabilă, a demonstrat că tratamentul cu inhibitorul P2Y12 ticagrelor, alături de administrarea de aspirină, a determinat o reducere cu 16% a MACE. [64,69]

La persoanele cu DZ, strategiile antitrombotice în SCA sau SCC rămân în continuare o provocare.[65]

40.6.4.2.2. Inhibarea dublă a trombozei

O abordare relativ nouă pentru acest risc trombotic rezidual este inhibarea dublă, atât a activării plachetare, cât și a cascadei de coagulare, prin combinarea agenților antiplachetari și anticoagulanți. Studiul COMPASS, cu pacienți cu BCVA stabilă, a arătat că asocierea de rivaroxaban (un inhibitor al factorului Xa) și aspirină a fost superioară în prevenirea evenimentelor trombotice majore recurente, comparativ cu aspirina administrată singură, dar cu un risc moderat crescut de sângerare.[70]

Doza mică de rivaroxaban, în combinație cu aspirina, a fost implementată în ghidurile europene pentru pacienții cu DZ și BAP cu risc scăzut de sângerare.[2]

Combinația de rivaroxaban cu clopidogrel a fost examinată la pacienți cu SCA, rezultând o reducere semnificativă a evenimentelor ischemice și a mortalității cardiovasculare, dar cu prețul unui risc crescut de sângerare.[71,72]

Particularitățile tratamentului antitrombotic, pentru reducerea riscului BCVA, la persoanele cu DZ, conform recomandărilor *Ghidului de management al bolilor cardiovasculare la pacienții cu DZ* din 2023, al Societății Europene de Cardiologie (ESC) [66] și *Standardului de îngrijire în diabet* din 2025, al Asociației Americane de Diabet (ADA) [73], sunt redate în Tabelul 40.6.5, respectiv, Tabelul 40.6.6.

Tabelul 40.6.5. Recomandările ESC privind tratamentul antitrombotic la persoanele cu DZ [66]

Recomandare	**Clasă**[a]	**Nivel**[b]
La persoanele cu DZ tip 2 fără antecedente de BCVA simptomatică sau revascularizare, se poate lua în considerare administrarea de AAS (75–100 mg o dată pe zi) pentru prevenirea primului eveniment cardiovascular sever, în absența unor contraindicații clare.	IIb	A
AAS în doză de 75–100 mg/zi se recomandă la pacienții cu DZ și antecedente de IM sau revascularizare (CABG sau stentare)	I	A
La pacienții cu SCA și DZ care sunt supuși PCI, se recomandă un inhibitor al receptorilor $P2Y_{12}$ (ticagrelor sau prasugrel) în plus față de AAS (75–100 mg o dată pe zi), menținut timp de 12 luni.	I	A
Clopidogrel 75 mg o dată pe zi, după o încărcare adecvată, este recomandat în plus față de AAS, timp de 6 luni după stentarea coronariană (PCI) la pacienții cu SCC, indiferent de tipul de stent, cu excepția cazului în care este indicată o durată mai scurtă, din cauza riscului sau apariției sângerărilor care pun viața în pericol.	I	A
Clopidogrelul este recomandat ca alternativă, în caz de intoleranță la AAS.	I	B
La pacienții cu DZ și SCA, tratați cu DAPT, care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian (CABG) și nu necesită terapie cu anticoagulante orale (OAC) pe termen lung, se recomandă reluarea unui inhibitor al receptorilor P2Y12 de îndată ce se consideră sigur după intervenția chirurgicală și continuarea acestuia până la 12 luni.	I	C
Prelungirea DAPT peste 12 luni după SCA trebuie luată în considerare pentru o perioadă de până la 3 ani, la pacienții cu DZ care au tolerat DAPT, fără complicații hemoragice majore	IIa	A
Adăugarea de rivaroxaban, în doze foarte mici, la AAS în doze mici, pentru prevenirea pe termen lung a evenimentelor vasculare grave, trebuie luată în considerare la pacienții cu DZ și SCC sau BAP simptomatică, fără risc crescut de sângerare.	IIa	B

[a] Clasă de recomandare; [b] Nivel de evidență

AAS=Acid acetilsalicilic; DZ=diabet zaharat; IM=infarct miocardic; SCA=sindrom coronarian acut; SCC=sindrom coronarian cronic; CABG=bypass aorto-coronarian; PCI=intervenții coronariene percutane; OAC=anticoagulante orale; DAPT=dublă antiagregare plachetară; BAP=boală arterială periferică

Tabelul 40.6.6. Recomandările ADA privind tratamentul antitrombotic la persoanele cu DZ [73]

Recomandare	Nivel de evidență
Utilizarea terapiei cu aspirină (75–162 mg/zi) ca strategie de prevenție secundară la persoanele cu DZ și antecedente de BCVA.	A
Pentru persoanele cu BCVA și alergie documentată la aspirină, trebuie utilizat clopidogrelul (75 mg/zi).	B
Durata tratamentului cu terapie antiplachetară dual utilizând doze mici de aspirină și un inhibitor P2Y12, la persoanele cu DZ, după un SCA, AVC ischemic acut sau atac ischemic tranzitoriu, trebuie determinată printr-o abordare multidisciplinară.	E
Terapia combinată cu aspirină plus rivaroxaban, în doze mici, trebuie luată în considerare pentru persoanele cu boală arterială coronariană și/sau BAP stabilă și risc scăzut de sângerare, pentru a preveni evenimentele adverse majore cardiovasculare și la nivelul membrelor.	A
Terapia cu aspirină (75–162 mg/zi) poate fi considerată o strategie de prevenție primară la persoanele cu DZ care prezintă un risc cardiovascular crescut, după o discuție amplă cu persoana respectivă despre beneficii, față de riscul crescut de sângerare.	A

40.6.5. Riscul rezidual metabolic

Persoanele cu DZ prezintă un risc de deces din cauza bolilor cardiovasculare de 2-4 ori mai mare decât subiecții fără DZ, având adesea o evoluție mai agresivă a procesului aterogen.[74] Pe lângă hiperglicemie și creșterea variabilității glicemice, există și alți factori determinanți ai unui risc cardiovascular înalt la persoanele cu DZ, având în vedere că un control glicemic intensiv nu reduce semnificativ rata evenimentelor majore cardiovasculare.[75]

De fapt, o modificare metabolică comună legată de DZ tip 2 este dislipidemia, caracterizată prin anomalii lipidice specifice, care definesc așa-numita *dislipidemie diabetică* sau *aterogenă*: hipertrigliceridemie, scăderea nivelului de HDLc, creșterea producției LP bogate în TG și creșterea sdLDL. În plus, se asociază statusul proinflamator, protrombotic și disfuncția endotelială, toate contribuind la promovarea aterosclerozei și creșterea riscului cardiovascular.[76]

Noile terapii antidiabetice, precum agoniștii receptorilor de GLP-1 (glucagon-like peptide-1) și inhibitorii SGLT2 (cotransportorul sodiu-glucoză 2), au demonstrat, pe lângă efectul antihiperglicemic și beneficii cardiovasculare și renale. Mai multe studii clinice au evidențiat acțiunile lor benefice de scădere a morbidității și mortalității cardiovasculare, care pot fi parțial legate de efectele favorabile asupra profilului lipidic.[77]

40.6.5.1. Rolul medicației antidiabetice asupra riscului rezidual metabolic

40.6.5.1.1. Agoniștii receptorilor GLP-1

Dincolo de beneficiul binecunoscut asupra controlului glicemic și ponderal, mai multe studii au arătat efectele pleiotrope ale agoniștilor receptorilor GLP-1 (GLP-1RA), constând în efecte antioxidative și antiinflamatorii, îmbunătățirea profilului lipidic și a disfuncției endoteliale, prevenind dezvoltarea și progresia leziunilor aterosclerotice.[78,79]

Receptorii GLP-1 fac parte din familia de receptori cuplați cu proteina G (GPCR), care activează calea cAMP (adenozin monofosfat ciclic). În momentul activării de către un agonist, acești receptori transmembranari stimulează producerea de adenilat ciclază, enzimă ce convertește ATP (adenozin trifosfat) în cAMP, care acționează ca un mesager secundar, activând protein kinaze dependente de cAMP, precum protein kinaza A (PKA) sau protein kinaza activată de cAMP (AMPK). Acestea, la rândul lor, fosforilează diverse substraturi, declanșând o cascadă de reacții intracelulare.

Se presupune că efectele antiinflamatorii ale GLP-1RA se manifestă prin activarea căii cAMP/PKA, pe când efectele asupra metabolismului lipidic, de supresie a lipogenezei și de cardio- și hepatoprotecție se exercită, în special, pe calea activării AMPK.[79]

În Figura 40.6.5. sunt reprezentate schematic aceste efecte antiinflamatorii și de ameliorare a metabolismului lipidic ale GLP-1RA.

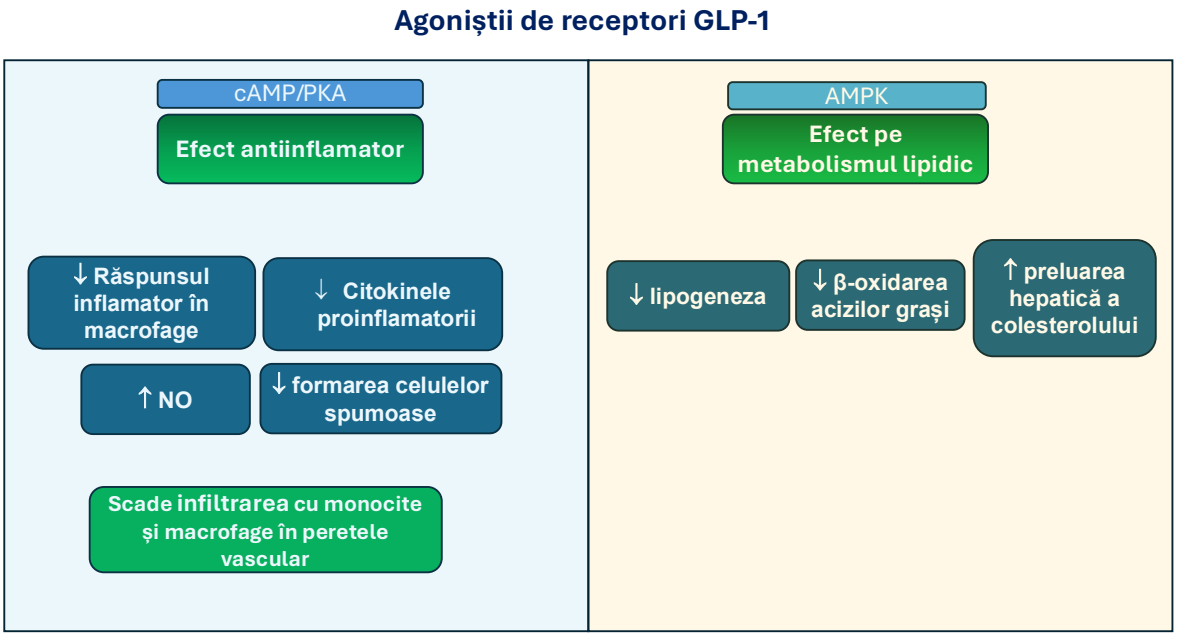


Figura 40.6.5. Efectele antiinflamatorii și asupra metabolismului lipidic ale agoniștilor receptorilor GLP-1[79]

Efectele antiinflamatorii și antioxidante ale GLP-1RA se produc fie prin acțiunea lor directă asupra celulelor imune (ce exprimă receptori GLP-1), în special, macrofagele, fie indirect, prin scăderea ponderală și ameliorarea controlului glicemic.

Studii experimentale au sugerat că GLP-1RA pot reduce dimensiunea și instabilitatea plăcii de aterom prin promovarea conversiei macrofagelor către fenotipul M2, antiinflamator (ca urmare a creșterii nivelului de IL-10 și reducerii TNF-α și IL-1β).[80] De asemenea, scad infiltrarea cu monocite/macrofage în peretele vascular și formarea celulelor spumoase, reduc răspunsul inflamator la nivelul macrofagelor, prin scăderea producției de citokine (precum IL-1, IL-1β, IL-6 și TNF-α) și de specii reactive de oxigen (ROS), exercită efecte antiproliferative asupra celulelor musculare netede vasculare, cresc biodisponibilitatea oxidului nitric (NO), cu ameliorarea disfuncției endoteliale.[79,81]

Studii experimentale, pe modele animale cu obezitate, au arătat efecte cardioprotective ale GLP-1RA (liraglutid) de ameliorare a funcției cardiace, independent de scăderea ponderală, cu scăderea acumulării de lipide și a stresului oxidativ la nivel miocardic și reducerea apoptozei cardiomiocitelor (indusă de TNF-α). GLP-1RA scad producerea de ROS, determinată de IL-1β, la nivelul mitocondriilor cardiomiocitelor.[81]

Efecte benefice asupra metabolismului lipidic ale GLP-1RA sunt confirmate de o serie de studii clinice sau experimentale. La subiecții cu obezitate și prediabet, tratamentul cu liraglutid, asociat dietei hipocalorice, a determinat scăderea proporției sdLDLc (fenotipul B, înalt aterogen) și conversia către particule LDL de dimensiuni mai mari, mai puțin aterogene (fenotipul A și AB, asociate cu un risc mai redus de BCVA). Administrarea de liraglutid a scăzut, de asemenea, concentrația totală de Apo B și raportul Apo B/Apo A-I.[82]

GLP-1RA reduc producția de VLDL și trigliceride de către ficat, scad conținutul de TG hepatice prin modularea enzimelor cheie ale metabolismului lipidic și inhibă lipogeneza de novo la nivelul hepatocitelor.[83]

Trialurile clinice cu diferiți GLP-1RA au evidențiat efecte favorabile asupra profilului lipidic, constând, în general, în reducerea concentrațiilor plasmatice ale colesterolului total (CT), TG, LDLc, non-HDLc, VLDLc, AGL și creșterea nivelului HDLc. În Tabelul 40.6.7 sunt sumarizate câteva dintre aceste studii cu GLP-1RA și rezultatele asupra parametrilor lipidici.

Tabelul 40.6.7. Trialuri clinice cu GLP-1RA și efectele asupra profilului lipidic[79]

Studiu	**Tipul studiului**	**Moleculă**	**Nr. pac.**	**Durată (săpt.)**	**Efecte lipidice**
LEAD-6 [84] (2009)	Randomizat controlat	liraglutid vs exenatid	464	26	↓ LDLc ↑ HDLc ↓ CT ↓ TG ↑ VLDLc
DURATION-6[85] (2013)	Randomizat controlat	liraglutid vs exenatid	911	26	↓ LDLc ↑ HDLc ↓ non-HDLc ↓ CT
Ariel et al. [82] (2014)	Prospectiv	liraglutid	50	14	↓ LDLc ↓ non-HDLc ↓ LDLc ↓ CT ↓ TG ↓ Apo B ↓ Apo B/Apo A-I ↓ sdLDL
SUSTAIN-1[86] (2017)	Randomizat dublu orb	semaglutid 0,5 mg/săpt. semaglutid 1 mg/săpt.	388	30	↓ LDLc ↓ CT ↓ AGL
SUSTAIN-4 [87] (2017)	Randomizat dublu orb	semaglutid 0,5 mg/săpt. semaglutid 1 mg/săpt.	1089	30	↓ LDLc ↓ CT ↓ TG
SUSTAIN-3 [88] (2018)	Randomizat dublu orb	semaglutid 1 mg/săpt. exenatid	813	56	(semaglutid > exenatid) ↓ TG ↓ VLDLc ↓ AGL
DURATION-1[89] (2012)	Analiză post hoc	exenatid	211	30	↓ TG ↓ VLDLc ↓ ApoB ↓ Apo B/Apo A

Într-o *meta-analiză* publicată în 2015, s-au furnizat dovezi preliminare în favoarea efectului terapiilor cu GLP-1RA de încetinire a dezvoltării/progresiei aterosclerozei, confirmat și de scăderea semnificativă a valorilor colesterolului total, LDLc și TG serice.[90]

Rezultate similare au fost raportate într-o *meta-analiză* a 57 de studii, din 2022, care au demonstrat efectele benefice ale GLP-1RA de reducerea a CT și creștere a HDLc.[91] În plus, tratamentul combinat cu GLP-1RA și inhibitori de SGLT2 a redus semnificativ nivelul LDLc, la pacienții cu DZ, comparativ cu monoterapia.[92]

*Tirzepatid*a, agonist dual GLP-1 și GIP (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide), a demonstrat efecte benefice asupra metabolismului glucidic și lipidic, la persoanele cu DZ tip 2, determinând îmbunătățirea sensibilității la insulină și reducerea biomarkerilor lipoproteici, asociați cu insulinorezistența și RCVR, precum Apo C-III, Apo B și concentrația TGRL, precum și numărul particulelor sdLDLc.[93] Totodată, tirzepatida a determinat reducerea semnificativă a LDLc și non-HDLc, comparativ cu placebo.

40.6.5.1.2. Inhibitorii SGLT2

Alături de efectele favorabile asupra metabolismului glucidic, inhibitorii SGLT2i (SGLT2i) exercită și acțiuni cardio- și nefroprotective, intervenind în continuumul cardio-reno-metabolic. De asemenea, pot intervini în modularea metabolismului lipidic prin mai multe mecanisme:

- glicozuria indusă de SGLT2i determină o lipsă relativă de glucoză, comutând metabolismul energetic către utilizarea preferențială a lipidelor, prin β-oxidarea AGL;[94] această conversie metabolică reduce lipotoxicitatea celulară și stresul oxidativ, favorizând producerea de corpi cetonici (cetogeneza) și prevenind fibroza și injuria miocardică;[95]
- scad absorbția colesterolului intestinal;[96]
- inhibă lipogeneza hepatică și induc lipoliza, la persoanele cu DZ tip 2. Efectul de reducere a lipogenezei se realizează prin stimularea AMPK, care, la rândul ei, fosforilează și activează acetil-CoA carboxilaza;[97]
- determină creșterea producției de factor de creștere a fibroblastelor 21 (FGF21) care promovează lipoliza și scăderea expresiei genelor implicate în lipogeneza de novo în ficat, rinichi și țesutul adipos; de asemenea, cresc expresia genelor implicate în gluconeogeneză; [98,99]
- cresc mobilizarea și transportul AGL;
- reduc expresia transportorului de glucoză de tip 4 (GLUT4) în țesutul adipos abdominal, crescând mobilizarea lipidelor și reduc acumularea de lipide, diminuând formarea de glicerol în țesutul adipos;[100]
- cresc nivelurile miocardice de sirtuină 3 și superoxid dismutază, prevenind stresul oxidativ și peroxidarea lipidelor;
- reduc peroxidarea lipidelor, datorită efectelor antioxidante și, prin urmare, reduc producția de ROS; peroxidarea lipidelor este un proces patologic caracterizat prin degradarea oxidativă a lipidelor, care induce metaboliți toxici și producerea de stres oxidativ;[101]
- scad glucotoxicitatea sistemică și îmbunătățesc sensibilitatea, secreția și eficacitatea insulinei; reducerea insulinorezistenței va determina scăderea sintezei hepatice de VLDL și creșterea catabolismului TGRL;[102]
- reduc masa țesutului adipos visceral și previn încărcarea grasă a ficatului.[103]

Studiile clinice au arătat rezultate contrastante ale efectului SGLT2i asupra lipidelor plasmatice. Meta-analize recente au indicat creșterea nivelurilor de LDLc și HDLc și, în consecință, ale CT și scăderea TG, în urma administrării SGLT2i.

Totodată, SGLT2i produc și modificări calitative ale LP plasmatice, cu scăderea sdLDLc. Aceste constatări nu au fost, însă, semnificative statistic, fiind necesare studii suplimentare pentru a investiga acțiunea acestor medicamente asupra profilului lipidic, ca parte integrantă a protecției cardiovasculare.

Explicațiile posibilei creșteri a colesterolemiei și LDLc în urma terapiei cu SGLT2i ar putea fi legate de hemoconcentrația indusă de creșterea natriurezei, în asociere cu scăderea expresiei LDLR de la suprafața hepatocitară și creșterea consecutivă a activității HMG-CoA reductazei, principala enzimă implicată în sinteza colesterolului.[79]

Efectele SGLT2i asupra metabolismului lipidic sunt redate în Figura 40.6.6.

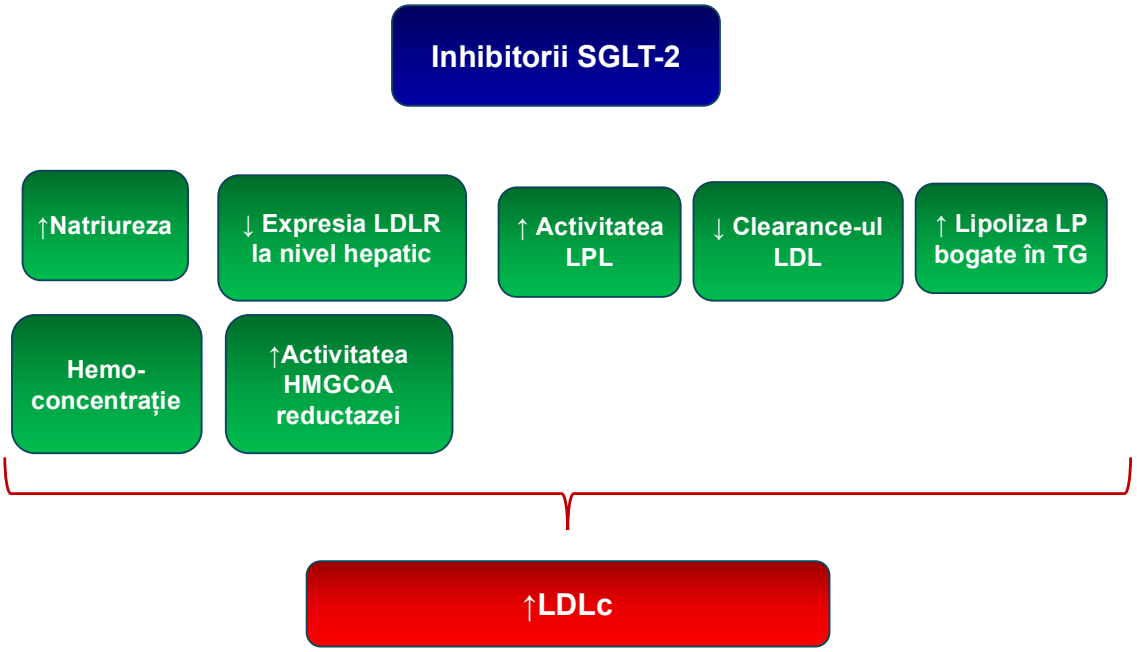


Figura 40.6.6. Efectele inhibitorilor SGLT2 asupra metabolismului lipidic[79]

În Tabelul 40.7.8. sunt redate câteva trialuri clinice care au investigat efectele SGLT2i asupra parametrilor lipidici.

Tabelul 40.7.8. Trialuri clinice cu SGLT2i și efectele asupra profilului lipidic[79]

Studiu	**Tip studiu**	**Moleculă**	**Nr.**	**Durata**	**Efecte lipidice**
Calapkulu et al.[104] (2019)	Retrospectiv	Dapagliflozin 10 mg	31	3-6 luni	↓ LDLc (13,4 mg/dL) ↓ CT (17,6 mg/dL) ↓ TG (25,9 mg/dL)
Bays et al.[105] (2017)	Post-hoc	Dapagliflozin 10 mg	4401	6 luni	↑ LDLc ↑ HDLc ↑ CT ↓ TG
Matthaei et al.[106] (2015)	Fază 3b	Dapagliflozin 10 mg	219	6 luni	↑ LDLc ↑ HDLc ↑ CT
Hayashi et al.[107] (2017)	Prospectiv	Dapagliflozin 10 mg	80	3 luni	↑ LDLc (0,5%) ↑ HDLc (10,5%) ↑ CT (2,5%) ↓ TG (12,4%)
Yanai et al.[108] (2017)	Retrospectiv	Dapagliflozin 10 mg	249	3-6 luni	nesemnificativ LDLc, CT, TG ↑ HDLc
Zinman et al.[109] (2015)	Trial randomizat	Empagliflozin 10 sau 25 mg/zi	7028	3 ani	↑ LDLc ↓ HDLc
Sánchez-García et al.[110] (2020)	Meta-analiză 48 trialuri	Empagliflozin 10 sau 25 mg Canagliflozin 100 sau 300 mg	24782		↑ LDLc ↑ HDLc ↑ CT ↓ TG
Liakos et al.[111] (2014)	Meta-analiză 10 trialuri	Empagliflozin 10 or 25 mg	6203		↑ LDLc (4,5–6,5%)

În Figura 40.6.7. sunt sumarizate terapiile noi, aprobate sau în curs de investigare, adresate RCVR.

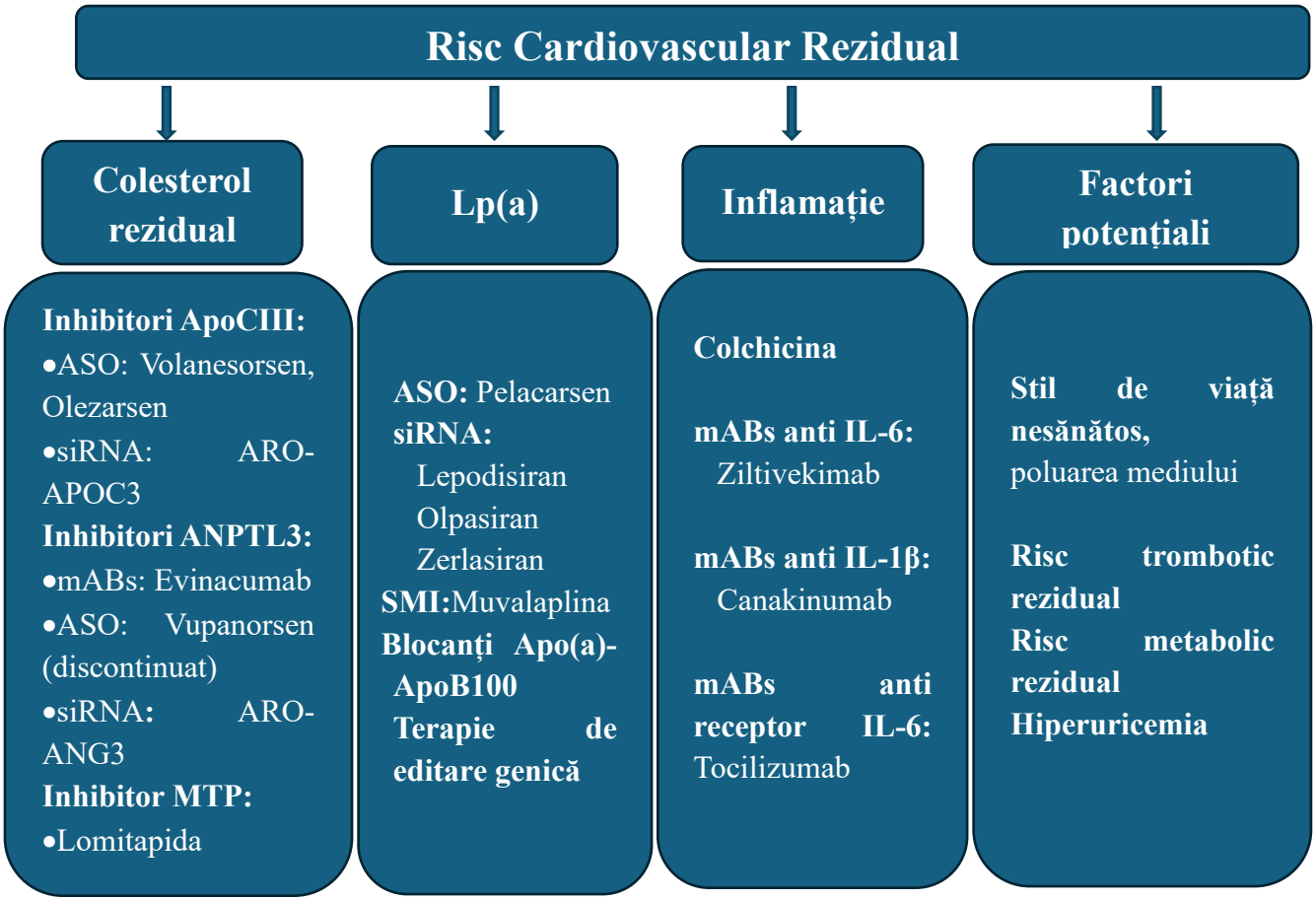


Figura 40.6.7. Terapii adresate riscului cardiovascular rezidual
Apo=apolipoproteina; ASO=oligonucleotide antisens; ANGPTL3=angiopoietin-like protein 3; mABs=anticorpi monoclonali; SMI=molecule mici inhibitorii; IL=interleukina

Bibliografie:

1. Banach M, Reiner Ž, Surma S, Bajraktari G, Bielecka-Dabrowa A, Bunc M, et al. 2024 Recommendations on the Optimal Use of Lipid-Lowering Therapy in Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Following Acute Coronary Syndromes: A Position Paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). Vol. 84, Drugs. Adis; 2024. p. 1541–77.
2. Visseren F, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Vol. 42, European Heart Journal. Oxford University Press; 2021. p. 3227–337.
3. Reijnders E, van der Laarse A, Jukema JW, Cobbaert CM. High residual cardiovascular risk after lipid-lowering: prime time for Predictive, Preventive, Personalized, Participatory, and Psycho-cognitive medicine. Vol. 10, Frontiers in Cardiovascular Medicine. Frontiers Media SA; 2023.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1):111–88.
5. Dybiec J, Baran W, Dąbek B, Fularski P, Młynarska E, Radzioch E, et al. Advances in Treatment of Dyslipidemia. Vol. 24, International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
6. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1):99–109c.

7. Li X, Li ZF, Wu NQ. Remnant Cholesterol and Residual Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Vol. 26, Reviews in Cardiovascular Medicine. IMR Press Limited; 2025.
8. Wang K, Wang R, Yang J, Liu X, Shen H, Sun Y, et al. Remnant cholesterol and atherosclerotic cardiovascular disease: Metabolism, mechanism, evidence, and treatment. Vol. 9, Frontiers in Cardiovascular Medicine. Frontiers Media S.A.; 2022.
9. Ferrer R, Mansilla A, Tondo M, Blanco-Vaca F. Remnant cholesterol: new outcomes highlight its potential as a clinically useful cardiovascular risk factor. J Lab Precis Med. 2023 Apr;8:11–11.
10. Huang H, Guo Y, Liu Z, Zeng Y, Chen Y, Xu C. Remnant Cholesterol Predicts Long-term Mortality of Patients With Metabolic Dysfunction–associated Fatty Liver Disease. J Clin Endocrinol Metab. 2022 Jul 14;107(8):e3295–303.
11. Fu L, Tai S, Sun J, Zhang N, Zhou Y, Xing Z, et al. Remnant Cholesterol and Its Visit-to-Visit Variability Predict Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: Findings From the ACCORD Cohort. Diabetes Care. 2022 Sep 1;45(9):2136–43.
12. Tokgözoğlu L, Libby P. The dawn of a new era of targeted lipid-lowering therapies. Vol. 43, European Heart Journal. Oxford University Press; 2022. p. 3198–208.
13. Manoria PC, Chopra HK, Parashar SK, Dutta AL, Pinto B, Mullasari A, et al. The nuances of atherogenic dyslipidemia in diabetes: Focus on triglycerides and current management strategies. Indian Heart J. 2013 Dec;65(6):683–90.
14. Borén J, John Chapman M, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: Pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Vol. 41, European Heart Journal. Oxford University Press; 2020. p. 2313–30.
15. Moazzeni R. Lp(a) or lipoprotein (a): A comprehensive review. Heartcare Sydney. 2024;
16. Tsimikas S, Marcovina SM. Ancestry, Lipoprotein(a), and Cardiovascular Risk Thresholds. J Am Coll Cardiol. 2022 Aug;80(9):934–46.
17. Nurmohamed NS, Kraaijenhof JM, Stroes ESG. Lp(a): a New Pathway to Target? Curr Atheroscler Rep. 2022 Nov 6;24(11):831–8.
18. Orsó E, Schmitz G. Lipoprotein(a) and its role in inflammation, atherosclerosis and malignancies. Clin Res Cardiol Suppl. 2017 Mar 10;12(S1):31–7.
19. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. Eur Heart J. 2010 Dec;31(23):2844–53.
20. Di Fusco SA, Maggioni A Pietro, Scicchitano P, Zuin M, D'Elia E, Colivicchi F. Lipoprotein (a), Inflammation, and Atherosclerosis. J Clin Med. 2023 Mar 27;12(7):2529.
21. Greco A, Finocchiaro S, Spagnolo M, Faro DC, Mauro MS, Raffo C, et al. Lipoprotein(a) as a Pharmacological Target: Premises, Promises, and Prospects. Circulation. 2025 Feb 11;151(6):400–15.
22. Bhatia HS, Becker RC, Leibundgut G, Patel M, Lacaze P, Tonkin A, et al. Lipoprotein(a), platelet function and cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2024 May 8;21(5):299–311.
23. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. Canadian Journal of Cardiology. 2021 Aug 1;37(8):1129–50.
24. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG. Consensus and guidelines on lipoprotein(a) – seeing the forest through the trees. Curr Opin Lipidol. 2022 Dec;33(6):342–52.
25. Koschinsky ML, Bajaj A, Boffa MB, Dixon DL, Ferdinand KC, Gidding SS, et al. A focused update to the 2019 NLA scientific statement on use of lipoprotein(a) in clinical practice. J Clin Lipidol. 2024 May;18(3):e308–19.
26. Yeang C, Witztum JL, Tsimikas S. 'LDL-C'=LDL-C+Lp(a)-C. Curr Opin Lipidol. 2015 Jun;26(3):169–78.

27. Measuring the contribution of Lp(a) cholesterol towards LDL-C interpretation - ScienceDirect [Internet]. [cited 2025 Jul 23]. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009912020308468
28. Gallo A, Charriere S, Vimont A, Chapman MJ, Angoulvant D, Boccara F, et al. SAFEHEART risk-equation and cholesterol-year-score are powerful predictors of cardiovascular events in French patients with familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2020 Aug;306:41–9.
29. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J. 2022 Oct 14;43(39):3925–46.
30. Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, Bhatt DL, Diaz R, Edelberg JM, et al. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. J Am Coll Cardiol. 2020 Jan;75(2):133–44.
31. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. Circulation. 2019 Mar 19;139(12):1483–92.
32. Katsiki N, Vrablik M, Banach M, Gouni-Berthold I. Inclisiran, Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Lipoprotein (a). 2023 [cited 2025 Jul 23]; Available from: https://doi.org/10.3390/ph16040577
33. Awad K, Mikhailidis DP, Katsiki N, Muntner P, Banach M. Effect of Ezetimibe Monotherapy on Plasma Lipoprotein(a) Concentrations in Patients with Primary Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Drugs. 2018 Mar 2;78(4):453–62.
34. Banach M. Lipoprotein (a)—We Know So Much Yet Still Have Much to Learn …. J Am Heart Assoc. 2016 Apr 3;5(4).
35. Moriarty PM, Gray J V., Gorby LK. Lipoprotein apheresis for lipoprotein(a) and cardiovascular disease. J Clin Lipidol. 2019 Nov;13(6):894–900.
36. Alfaddagh A, Martin SS, Leucker TM, Michos ED, Blaha MJ, Lowenstein CJ, et al. Inflammation and cardiovascular disease: From mechanisms to therapeutics. Am J Prev Cardiol. 2020 Dec;4:100130.
37. Erlinge D, Maehara A, Ben-Yehuda O, Bøtker HE, Maeng M, Kjøller-Hansen L, et al. Identification of vulnerable plaques and patients by intracoronary near-infrared spectroscopy and ultrasound (PROSPECT II): a prospective natural history study. The Lancet. 2021 Mar;397(10278):985–95.
38. Gusev E, Sarapultsev A. Atherosclerosis and Inflammation: Insights from the Theory of General Pathological Processes. Int J Mol Sci. 2023 Apr 26;24(9):7910.
39. Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. Circ Res. 2019 Jan 18;124(2):315–27.
40. Barrett TJ. Macrophages in Atherosclerosis Regression. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020 Jan;40(1):20–33.
41. Bochkov VN, Oskolkova O V., Birukov KG, Levonen AL, Binder CJ, Stöckl J. Generation and Biological Activities of Oxidized Phospholipids. Antioxid Redox Signal. 2010 Apr 15;12(8):1009–59.
42. Stewart CR, Stuart LM, Wilkinson K, van Gils JM, Deng J, Halle A, et al. CD36 ligands promote sterile inflammation through assembly of a Toll-like receptor 4 and 6 heterodimer. Nat Immunol. 2010 Feb 27;11(2):155–61.
43. Karasawa T, Takahashi M. The crystal-induced activation of NLRP3 inflammasomes in atherosclerosis. Inflamm Regen. 2017 Dec 11;37(1):18.
44. Waksman R, Merdler I, Case BC, Waksman O, Porto I. Targeting inflammation in atherosclerosis: overview, strategy and directions. EuroIntervention. 2024 Jan;20(1):32–44.

45. Gero S, Gergely J, Jakab L, Szekely J, Virag S, Farkas K, et al. INHIBITION OF CHOLESTEROL ATHEROSCLEROSIS BY IMMUNISATION WITH BETA-LIPOPROTEIN. The Lancet. 1959 Jul;274(7088):6–7.
46. Kimura T, Tse K, Sette A, Ley K. Vaccination to modulate atherosclerosis. Autoimmunity. 2015 May;48(3):152–60.
47. Basu D, Bornfeldt KE. Hypertriglyceridemia and Atherosclerosis: Using Human Research to Guide Mechanistic Studies in Animal Models. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Aug 6;11.
48. Pal S, Semorine K, Watts GF, Mamo J. Identification of Lipoproteins of Intestinal Origin in Human Atherosclerotic Plaque. Clin Chem Lab Med. 2003 Jan 17;41(6).
49. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. New England Journal of Medicine. 2008 Nov 20;359(21):2195–207.
50. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-Reactive Protein Levels and Outcomes after Statin Therapy. New England Journal of Medicine. 2005 Jan 6;352(1):20–8.
51. Ridker PM. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. Eur Heart J. 2016 Jun 7;37(22):1720–2.
52. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Yessirkepov M, Kitas GD. Colchicine as an anti-inflammatory and cardioprotective agent. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015 Nov 2;11(11):1781–94.
53. Rakocevic J, Dobric M, Borovic ML, Milutinovic K, Milenkovic S, Tomasevic M. Anti-Inflammatory Therapy in Coronary Artery Disease: Where Do We Stand? Rev Cardiovasc Med. 2023 Jan 4;24(1).
54. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-Dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. J Am Coll Cardiol. 2013 Jan;61(4):404–10.
55. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. New England Journal of Medicine. 2020 Nov 5;383(19):1838–47.
56. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. New England Journal of Medicine. 2019 Dec 26;381(26):2497–505.
57. Lee SY, Jeong YH, Yun KH, Cho JY, Gorog DA, Angiolillo DJ, et al. P2Y12 Inhibitor Monotherapy Combined With Colchicine Following PCI in ACS Patients. JACC Cardiovasc Interv. 2023 Aug;16(15):1845–55.
58. Ullah W, Gowda SN, Fischman D. Safety and Efficacy of Colchicine in Patients With Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cardiovascular Revascularization Medicine. 2021 Feb;23:1–6.
59. Kelly P, Weimar C, Lemmens R, Murphy S, Purroy F, Arsovska A, et al. Colchicine for prevention of vascular inflammation in Non-CardioEmbolic stroke (CONVINCE) – study protocol for a randomised controlled trial. Eur Stroke J. 2021 Jun 18;6(2):222–8.
60. d'Entremont MA, Lee SF, Mian R, Kedev S, Montalescot G, Cornel JH, et al. Design and rationale of the CLEAR SYNERGY (OASIS 9) trial: A 2x2 factorial randomized controlled trial of colchicine versus placebo and spironolactone vs placebo in patients with myocardial infarction. Am Heart J. 2024 Sep;275:173–82.
61. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. New England Journal of Medicine. 2019 Feb 21;380(8):752–62.
62. Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis. J Cardiol. 2019 Jan;73(1):22–7.

63. Dhindsa DS, Sandesara PB, Shapiro MD, Wong ND. The Evolving Understanding and Approach to Residual Cardiovascular Risk Management. Front Cardiovasc Med. 2020 May 13;7.
64. Gallone G, Baldetti L, Pagnesi M, Latib A, Colombo A, Libby P, et al. Medical Therapy for Long-Term Prevention of Atherothrombosis Following an Acute Coronary Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2018 Dec 11 [cited 2025 Jul 23];72(23):2886–903. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109718387187
65. Rocca B, Rubboli A, Zaccardi F. Antithrombotic therapy and revascularisation strategies in people with diabetes and coronary artery disease. Eur J Prev Cardiol. 2019 Dec 26;26(2_suppl):92–105.
66. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023 Oct 14;44(39):4043–140.
67. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. New England Journal of Medicine. 2018 Oct 18;379(16):1529–39.
68. Joseph P, Roshandel G, Gao P, Pais P, Lonn E, Xavier D, et al. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. The Lancet. 2021 Sep;398(10306):1133–46.
69. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. New England Journal of Medicine. 2015 May 7;372(19):1791–800.
70. Hernández JL, Lozano FS, Riambau V, Almendro-Delia M, Cosín-Sales J, Bellmunt-Montoya S, et al. Reducing residual thrombotic risk in patients with peripheral artery disease: impact of the COMPASS trial. Drugs Context. 2020 Jul 6;9:1–15.
71. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. New England Journal of Medicine. 2012 Jan 5;366(1):9–19.
72. Hoogeveen RM, Hanssen NMJ, Brouwer JR, Mosterd A, Tack CJ, Kroon AA, et al. The challenge of choosing in cardiovascular risk management. Netherlands Heart Journal. 2022 Jan 14;30(1):47–57.
73. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of care in diabetes—2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48:S207–38.
74. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020 Jan 7;41(2):255–323.
75. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2008 Jun 12;358(24):2545–59.
76. Erdmann E. Diabetes and cardiovascular risk markers. Curr Med Res Opin. 2005 Mar 7;21(sup1):S21–8.
77. Patti AM, Giglio RV, Papanas N, Rizzo M, Rizvi AA. Future perspectives of the pharmacological management of diabetic dyslipidemia. Expert Rev Clin Pharmacol. 2019 Feb 22;12(2):129–43.
78. Ma X, Liu Z, Ilyas I, Little PJ, Kamato D, Sahebka A, et al. GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs): cardiovascular actions and therapeutic potential. Int J Biol Sci. 2021;17(8):2050–68.
79. Piccirillo F, Mastroberardino S, Nusca A, Frau L, Guarino L, Napoli N, et al. Novel Antidiabetic Agents and Their Effects on Lipid Profile: A Single Shot for Several Cardiovascular Targets. Vol. 24, International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.

80. Vinué Á, Navarro J, Herrero-Cervera A, García-Cubas M, Andrés-Blasco I, Martínez-Hervás S, et al. The GLP-1 analogue lixisenatide decreases atherosclerosis in insulin-resistant mice by modulating macrophage phenotype. Diabetologia. 2017 Sep 12;60(9):1801–12.
81. Marcon LMR, Mazzieri A. Anti-Inflammatory and Anti-Oxidative Effects of GLP1-RAs and SGLT2i: The Guiding Star Towards Cardiovascular Protection in Type 2 Diabetes. Immuno. 2025 Mar 14;5(1):11.
82. Ariel D, Kim SH, Abbasi F, Lamendola CA, Liu A, Reaven GM. Effect of liraglutide administration and a calorie-restricted diet on lipoprotein profile in overweight/obese persons with prediabetes. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2014 Dec;24(12):1317–22.
83. Patel V, Joharapurkar A, Shah G, Jain M. Effect of GLP-1 Based Therapies on Diabetic Dyslipidemia. Curr Diabetes Rev. 2014 Jul 6;10(4):238–50.
84. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). The Lancet [Internet]. 2009 Jul 4 [cited 2025 Jul 26];374(9683):39–47. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673609606590
85. Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WHH, Shenouda SK, Heilmann CR, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. The Lancet [Internet]. 2013 Jan 12 [cited 2025 Jul 26];381(9861):117–24. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673612612677
86. Sorli C, Harashima S ichi, Tsoukas GM, Unger J, Karsbøl JD, Hansen T, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2025 Jul 26];5(4):251–60. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S221385871730013X
87. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, Piletič M, Rose L, Axelsen M, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]. 2017 May 1 [cited 2025 Jul 26];5(5):355–66. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213858717300852
88. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. Diabetes Care. 2018 Feb 1;41(2):258–66.
89. Brunell S, Toth P, Ramirez, Cobble, Chilton, Chiquette. Treatment with exenatide once weekly or twice daily for 30 weeks is associated with changes in several cardiovascular risk markers. Vasc Health Risk Manag. 2012 Nov;621.
90. Song X, Jia H, Jiang Y, Wang L, Zhang Y, Mu Y, et al. Anti-atherosclerotic effects of the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) based therapies in patients with type 2 Diabetes Mellitus: A meta-analysis. Sci Rep. 2015 Jun 26;5(1):10202.
91. Dar S, Siddiqi AK, Alabduladhem TO, Rashid AM, Sarfraz S, Maniya T, et al. Effects of novel glucose-lowering drugs on the lipid parameters: A systematic review and meta-analysis. Annals of Medicine & Surgery. 2022 May;77.
92. Li C, Luo J, Jiang M, Wang K. The Efficacy and Safety of the Combination Therapy With GLP-1 Receptor Agonists and SGLT-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. Front Pharmacol. 2022 Feb 4;13.

93. Wilson JM, Nikooienejad A, Robins DA, Roell WC, Riesmeyer JS, Haupt A, et al. The dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist, tirzepatide, improves lipoprotein biomarkers associated with insulin resistance and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2020 Dec 15;22(12):2451–9.
94. Fonseca-Correa JI, Correa-Rotter R. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Mechanisms of Action: A Review. Front Med (Lausanne). 2021 Dec 20;8.
95. Li C, Zhang J, Xue M, Li X, Han F, Liu X, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. Cardiovasc Diabetol. 2019 Dec 2;18(1):15.
96. Briand F, Mayoux E, Brousseau E, Burr N, Urbain I, Costard C, et al. Empagliflozin, via Switching Metabolism Toward Lipid Utilization, Moderately Increases LDL Cholesterol Levels Through Reduced LDL Catabolism. Diabetes. 2016 Jul 1;65(7):2032–8.
97. Hawley SA, Ford RJ, Smith BK, Gowans GJ, Mancini SJ, Pitt RD, et al. The Na+/Glucose Cotransporter Inhibitor Canagliflozin Activates AMPK by Inhibiting Mitochondrial Function and Increasing Cellular AMP Levels. Diabetes. 2016 Sep 1;65(9):2784–94.
98. Osataphan S, Macchi C, Singhal G, Chimene-Weiss J, Sales V, Kozuka C, et al. SGLT2 inhibition reprograms systemic metabolism via FGF21-dependent and -independent mechanisms. JCI Insight. 2019 Mar 7;4(5).
99. Trnovska J, Svoboda P, Pelantova H, Kuzma M, Kratochvilova H, Kasperova BJ, et al. Complex Positive Effects of SGLT-2 Inhibitor Empagliflozin in the Liver, Kidney and Adipose Tissue of Hereditary Hypertriglyceridemic Rats: Possible Contribution of Attenuation of Cell Senescence and Oxidative Stress. Int J Mol Sci. 2021 Sep 30;22(19):10606.
100. Lauritsen KM, Voigt JH, Pedersen SB, Hansen TK, Møller N, Jessen N, et al. Effects of SGLT2 inhibition on lipid transport in adipose tissue in type 2 diabetes. Endocr Connect. 2022 Apr 1;11(4).
101. Xing Y jie, Liu B hu, Wan S jun, Cheng Y, Zhou S min, Sun Y, et al. A SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin Alleviates Diabetic Cardiomyopathy by Suppressing High Glucose-Induced Oxidative Stress in vivo and in vitro. Front Pharmacol. 2021 Jul 12;12.
102. Filippas-Ntekouan S, Tsimihodimos V, Filippatos T, Dimitriou T, Elisaf M. SGLT-2 inhibitors: pharmacokinetics characteristics and effects on lipids. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2018 Oct 25;1–9.
103. Yokono M, Takasu T, Hayashizaki Y, Mitsuoka K, Kihara R, Muramatsu Y, et al. SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin reduces body fat mass by increasing fatty acid oxidation in high-fat diet-induced obese rats. Eur J Pharmacol [Internet]. 2014 Mar 15 [cited 2025 Jul 26];727(1):66–74. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299914000703
104. Calapkulu M, Cander S, Gul OO, Ersoy C. Lipid profile in type 2 diabetic patients with new dapagliflozin treatment; actual clinical experience data of six months retrospective lipid profile from single center. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2019 Mar;13(2):1031–4.
105. Bays HE, Sartipy P, Xu J, Sjöström CD, Underberg JA. Dapagliflozin in patients with type II diabetes mellitus, with and without elevated triglyceride and reduced high-density lipoprotein cholesterol levels. J Clin Lipidol. 2017 Mar;11(2):450-458.e1.
106. Matthaei S, Bowering K, Rohwedder K, Grohl A, Parikh S. Dapagliflozin Improves Glycemic Control and Reduces Body Weight as Add-on Therapy to Metformin Plus Sulfonylurea: A 24-Week Randomized, Double-Blind Clinical Trial. Diabetes Care. 2015 Mar 1;38(3):365–72.
107. Hayashi T, Fukui T, Nakanishi N, Yamamoto S, Tomoyasu M, Osamura A, et al. Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-

cholesterol in patients with type 2 diabetes: comparison with sitagliptin. Cardiovasc Diabetol. 2017 Dec 13;16(1):8.
108. Yanai H, Hakoshima M, Adachi H, Kawaguchi A, Waragai Y, Harigae T, et al. Effects of Six Kinds of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Metabolic Parameters, and Summarized Effect and Its Correlations With Baseline Data. J Clin Med Res. 2017;9(7):605–12.
109. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2015 Nov 26;373(22):2117–28.
110. Sánchez-García A, Simental-Mendía M, Millán-Alanís JM, Simental-Mendía LE. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of 48 randomized controlled trials. Pharmacol Res. 2020 Oct;160:105068.
111. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, Sarigianni M, Mainou M, Papatheodorou K, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2014 Oct 28;16(10):984–93.

Capitolul 40.7. Perspective de viitor în tratamentul dislipidemiilor

Veronica Botea, Romulus Timar

40.7.1. Limitările terapiei hipolipemiante convenționale

Terapiile hipolipemiante convenționale ce contribuie la reducerea LDLc includ: statinele, ezetimibul și inhibitorii PCSK9, alături de menținerea unui stil de viață sănătos.

Statinele sunt prima opțiune terapeutică recomandată de ghiduri[1–4] pentru reducerea LDLc și a riscului cardiovascular;[5] ele scad biosinteza colesterolului, prin inhibarea selectivă a enzimei HMG-CoA reductaza, fapt ce determină micșorarea conținutului celular de colesterol.

Totuși, tratamentul cu statine nu are capacitatea de a atinge țintele de LDLc în multe situații din practica clinică, fie din cauza nivelurilor crescute ale LDLc, fie ca urmare a efectelor secundare sau reacțiilor adverse (mialgii, miopatie, rabdomioliză, disfuncție hepatică sau renală etc.) care nu permit utilizarea dozelor maxime de statină sau sunt un motiv pentru întreruperea terapiei.[6]

Dacă obiectivul LDLc nu este atins cu doza maximă recomandată sau tolerată de statine, *ezetimibul* este prima opțiune pentru asocierea cu statina. Terapia combinată statină-ezetimib a dus la reduceri suplimentare ale nivelului LDLc și la îmbunătățirea rezultelor cardiovasculare,[7] dar în unele situații, nici aceasta nu reușește atingerea obiectivelor terapeutice. În studiul GOULD (Getting to an Improved Understanding of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Dyslipidemia Management), doar 21% dintre persoanele cu LDLc bazal >100 mg/dL și 33,9% dintre cei cu LDLc bazal 70-100 mg/dL au obținut, după 2 ani de urmărire, o valoare a LDLc <70 mg/dL.[8]

Pentru persoanele cu risc cardiovascular foarte înalt, dacă obiectivul privind LDLc nu este atins cu tratamentul cu statine de intensitate maximă plus ezetimib, se recomandă asocierea de *inhibitori PCSK9* [anticorpi monoclonali anti PCSK9 sau terapie de tip siRNA (*small interfering RNA)*, care inhibă sinteza de PCSK9][1–4] sau *acid bempedoic*, care scade sinteza colesterolului, prin inhibarea ATP-citrat liazei și poate fi o alternativă terapeutică și la persoanele cu intoleranță la statine,[3,4] cvatrupla terapie putând fi luată în considerare uneori la pacienții cu risc cardiovascular extrem.[4]

Există numeroși factori care pot contribui la reducerea eficienței medicației hipolipemiante curente, în ceea ce privește obținerea obiectivelor lipidice recomandate și/sau scăderea riscului aterogen.

1. Toți acești agenți își exercită, în final, efectul de scădere a concentrației LDLc prin influențarea receptorilor LDL (LDLR) de la suprafața hepatocitelor. Statinele și acidul bempedoic, prin scăderea sintezei endogene de colesterol și ezetimibul, prin inhibarea selectivă a absorbției intestinale a acestuia, determină reducerea cantității de colesterol la nivel hepatic, ceea ce induce, implicit, creșterea numărului și afinității LDLR pentru particulele LDL, cu preluarea lor din circulație și scăderea colesterolemiei, în timp ce inhibitorii PCSK9 măresc numărul LDLR de la nivel hepatocitar, prin diminuarea degradării și creșterea reciclării lor.[9,10]

Factorii genetici care scad producția de LDLR sau capacitatea acestora de a interacționa cu lipoproteinele (LP) aterogene ce conțin Apo B (sau Apo E), precum mutații ale genei LDLR (ce împiedică sinteza sau determină formarea de LDLR disfuncționali), mutații cu câștig de funcție ale genei PCSK9 sau mutații ale Apo B sau Apo E, pot reduce semnificativ eficacitatea acestor terapii convenționale.[11,12]

2. Pe lângă LDLc, există și alte LP sau condiții mai puțin influențate de medicația hipolipemiantă convențională, precum LP bogate în trigliceride (TGRL), lipoproteina (a) [Lp(a)], statusul proinflamator și protrombotic sau insulinorezistența care contribuie semnificativ la riscul aterogen, motiv pentru care posibilitatea de progresie a plăcilor de aterom, cu apariția

evenimentelor majore cardiovasculare, se menține, în ciuda obținerii unui control adecvat al LDLc, persistând un risc cardiovascular rezidual.[13]

Provocările conferite, pe de o parte, de mecanismele patogenice complexe implicate în procesul aterosclerotic, ce induc acest risc cardiovascular rezidual și, pe de altă parte, de hipercolesterolemia familială homozigotă (HoFH), ce asociază un risc cardiovascular extrem, influențat mai puțin de terapia hipolipemiantă actuală, au impus dezvoltarea de noi molecule, care realizează un control mai intensiv al dislipidemiei și/sau țintesc căi patogenice diferite, independente de LDLR, ce vizează:

- inhibarea PCSK9: oligonucleotide antisens (ASO), peptide de legare sau editare genică (VERVE-101);
- creșterea activității lipoproteinlipazei (LPL):
- inhibitori ANGPTL3: evinacumab (anticorpi monoclonali), vupanorsen (ASO), ARO-ANG3 (siRNA);
- inhibitori Apo C-III: volanesorsen și olezarsen (ASO), ARO-APOC3 (siRNA);
- inhibarea proteinei de transfer microzomal al trigliceridelor (MTTP) la nivel intestinal și hepatic: lomitapida;
- inhibarea sintezei Apo B: mipomersen (ASO);
- inhibarea sintezei Lp(a): pelacarsen (ASO); lepodisiran, olpasiran, zerlasiran (siRNA); muvalaplina (molecule mici inhibitorii).

De asemenea, alte terapii, adresate riscului rezidual inflamator, trombotic sau metabolic asociat, pot contribui la reducerea ratei de evenimente cardiovasculare aterosclerotice și ameliorarea prognosticului.

În continuare, vom trece în revistă o parte din aceste terapii emergente, unele aprobate, altele în curs de investigare.

40.7.2 Strategii noi pentru inhibarea PCSK9

PCSK9 este un element-cheie în homeostazia LDLc, deoarece promovează degradarea LDLR de la nivel hepatic, contribuind la catabolizarea lor lizozomală și ducând la reducerea numărului de LDLR și creșterea consecutivă a concentrației plasmatice a LDLc. Prin urmare, inhibiția PCSK9, la diferite niveluri, a fost vizată de multe terapii moderne, a căror eficacitate se bazează pe funcția intrinsecă a LDLR.[14]

La ora actuală, inhibarea PCSK9 se realizează cu anticorpi monoclonali anti-PCSK9, cum sunt alirocumab și evolocumab, dar și cu terapie de tip siRNA, precum inclisiranul, care splitează ARNm al PCSK9, reducând producția acestuia. De asemenea, sunt în cercetare și alte strategii inovative de inhibare a PCSK9 (oligonucleotide antisens, peptide de legare, vaccinuri, editare genică). Frecvența administrării acestor terapii, în principal, pe cale injectabilă, tinde să scadă, cu cât acestea sunt mai inovative, de la de două ori pe săptămână sau lunar, în cazul anticorpilor monoclonali, la de două ori pe an, cu siRNA (*small interfering RNA*), până la o administrare pe viață, în cazul terapiei de editare genică, țintind ADN-ul.[15,16]

Figura 40.7.1. ilustrează diferitele modalități de administrare a terapiilor dislipidemiilor, convenționale sau emergente, inclusiv a celor ce vizează inhibarea PCSK9.[16]

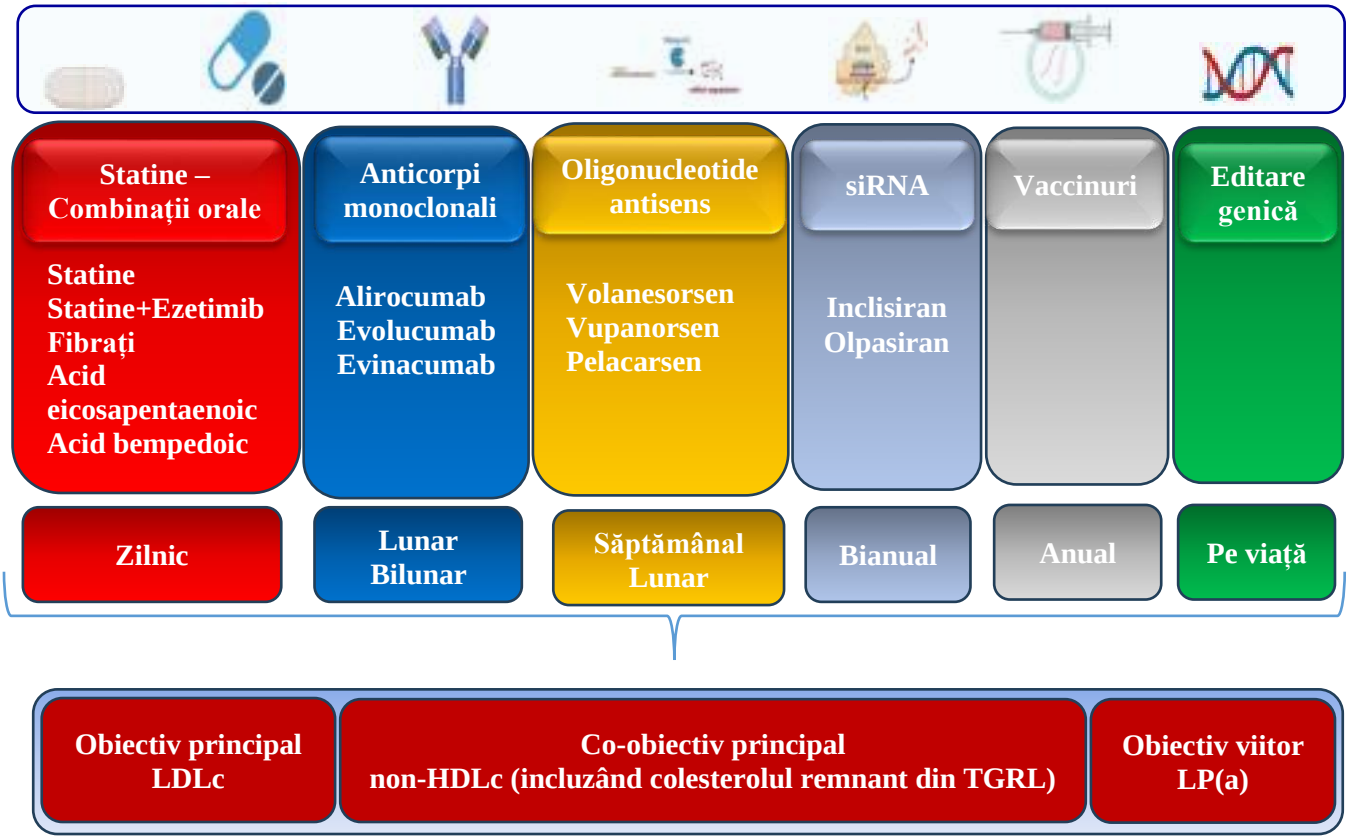


Figura 40.7.1. Evoluția terapiilor dislipidemiilor și frecvența administrării acestora
siRNA= *small interfering RNA*; TGRL=lipoproteine bogate în trigliceride; LP(a)=lipoproteina (a)

40.7.2.1. "Reducerea la tăcere a genelor" (sau "silențierea genelor") (Gene silencing)

Gene silencing reprezintă o tehnică modernă de inginerie genetică prin care se suprimă temporar sau permanent activitatea unei gene de interes, fără alterarea secvenței acesteia și fără eliminarea ei din genom, urmărind blocarea sintezei proteinei pe care gena respectivă o codifică. În general, se intervine la nivel post-transcripțional, asupra ARNm, folosind tehnologii precum interferența ARN sau tehnica ARN antisens, care împiedică translația (traducerea). Sunt în cercetare și metodologii bazate pe sistemul CRISPR-Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/ CRISPR associated protein 9) de supresie a expresiei genelor, care însă utilizează o variantă inactivată a enzimei Cas9, ce nu clivează ADN-ul (CRISPR interference).[9,17]

Merită menționat că mecanismul *gene silencing* este prezent și în mod natural într-o celulă, ajutând la controlul activității genelor[17]

Andrew Z. Fire și Craig C. Mello, laureați ai Premiului Nobel pentru Fiziologie în 2006, au descoperit, în anii 1990, tehnologia interferenței ARN, care induce *gene silencing*.[18]

Acest proces a fost explorat și în domeniul dislipidemiei, oferind perspective pentru reglarea expresiei unor factori-cheie implicați în metabolismul LP și aterogeneză, precum PCSK9. În prezent, tehnologia *gene silencing* pentru PCSK9 este fezabilă prin două abordări distincte, care vizează ARNm al genei PCSK9 și anume *siRNA* și utilizarea *oligonucleotidelor antisens* (ASO).

ASO și siRNA pot fi utilizate pentru a viza un ARN specific, complementar (codificator sau necodificator). Principalele mecanisme de acțiune sunt: 1) Scindarea ARN prin recrutarea de enzime endogene; 2) Împiedicarea sterică; 3) Modularea splicing-ului; 4) Activarea complexului RISC de către siRNA dublu catenar.

40.7.2.1.1. siRNA (small interfering RNA)

siRNA este un tip de moleculă de ARN necodificatoare, de obicei cu o lungime de 20-25 de perechi de baze care joacă un rol în reglarea acțiunii genelor printr-un proces numit interferență ARN. Mecanismul de acțiune al siRNA implică degradarea unor molecule specifice de ARN mesager (ARNm), fapt ce conduce la blocarea sintezei proteinelor corespunzătoare.

Inclisiranul este un agent terapeutic nou, administrat subcutanat, din clasa siRNA, care își exercită efectele moleculare printr-un mecanism unic, vizând ARNm hepatic al PCSK9. Inclisiran este un ARN (acid ribonucleic) sintetic, mic, dublu catenar (o catenă sens și una antisens), care este conjugat pe catena sens cu N-acetil-galactozamină (GalNAc), pentru facilitarea captării de către hepatocite, prin intermediul unui receptor specific, reprezentat de o asialoglicoproteină. La nivel hepatic, inclisiranul se leagă de complexul citosolic de silențiere indus de ARN (denumit RISC: RNA-induced silencing complex), care este un complex multiproteic, ce încorporează catena antisens a siRNA. Complexul RISC folosește siRNA drept șablon pentru recunoașterea ARNm complementar, în cazul de față, al PCSK9. Când găsește catena complementară, activează ribonucleaza H (RNH) și scindează ARNm, fapt ce duce la scăderea sintezei de PCSK9, având drept consecință reducerea degradării și promovarea reciclării LDLR cu creșterea exprimării acestora la suprafața hepatocitelor.[19,20]

40.7.2.1.2. Oligonucleotidele antisens (ASO)

O altă strategie de *gene silencing* implică utilizarea de oligonucleotide antisens (ASO) care pot fi administrate subcutanat și, potențial, oral. Aceste nucleotide sintetice monocatenare sunt concepute pentru a se lega complementar de ARNm țintă, imitând complexul ADN-ARN și activând scindarea de către ribonucleaza H1 (RNH1), ceea ce determină, în final, inhibarea translației și a sintezei proteinei vizate, în acest caz, PCSK9. [21]

RNH este o familie de enzime endonucleare nespecifice, care catalizează scindarea ARN într-un substrat ARN/ADN, printr-un mecanism hidrolitic. Membrii familiei RNH pot fi găsiți în toate organismele. Familia RNH este împărțită în grupuri evolutiv înrudite, cu preferințe de substrat ușor diferite, denumite în general ribonucleaza H1 și H2.[22]

ASO-PCSK9 de primă generație, precum ISIS-394814/BMS-844421 și SPC4061/SPC5001, au prezentat probleme de afinitate limitată și de siguranță, ceea ce a dus la întreruperea investigațiilor ulterioare.[23,24]

Ulterior, progresul în tehnologia ASO a implicat modificări structurale, pentru a spori afinitatea de legare și specificitatea față de organul țintă, minimizând în același timp activitatea imunostimulatoare, ceea ce a determinat dezvoltarea unei noi generații de ASO, din rândul căreia face parte AZD8233 (ION-863633), un ASO experimental conjugat cu o moleculă de N-acetil-galactozamină (GalNAc), ce facilitează legarea, în mod specific, de receptorii de tip asialoglicoproteină din ficat, cu preluarea în hepatocite, unde vizează expresia genei PCSK9, la nivel nuclear.[9]

Sunt în studiu și ASO cu administrare orală, ceea ce ar putea reprezenta o strategie convenabilă în ceea ce privește confortul pacientului și aderența la tratament, deși formularea comprimatelor a fost testată în prezent doar pe modele animale.[25]

Figura 40.7.2. ilustrează tehnologia *gene silencing* prin strategiile siRNA și ASO.

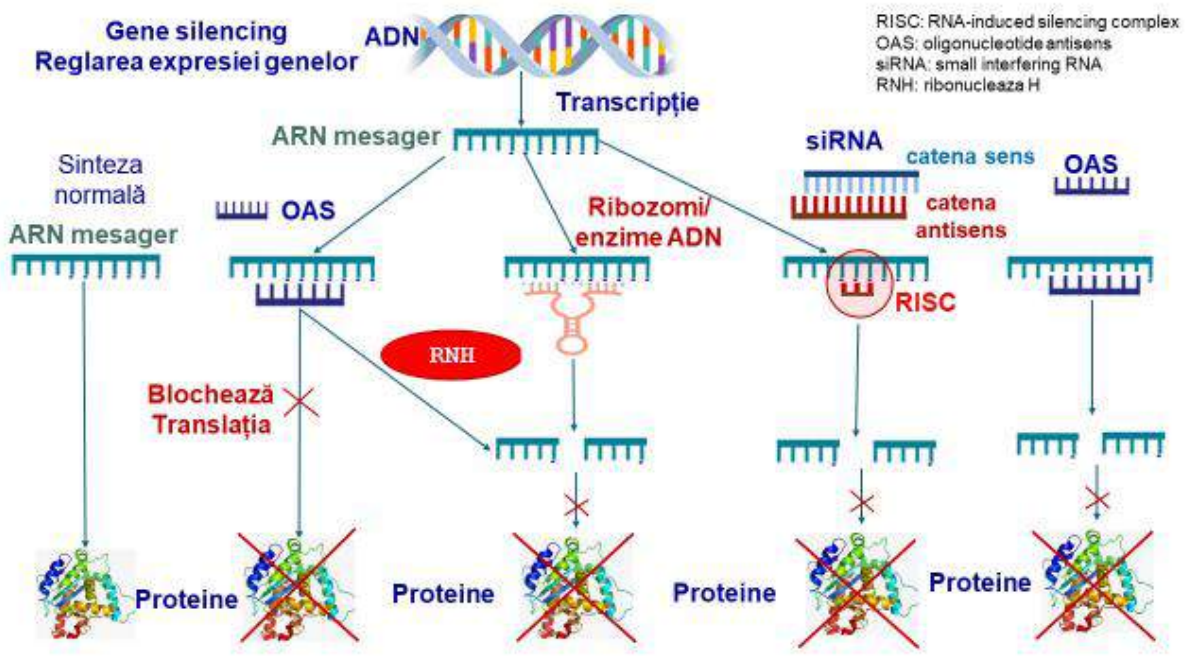


Figura 40.7.2. Reprezentare schematică a tehnologiei de silențiere a genelor (*gene silencing*)
ASO=oligonucleotide antisens; siRNA=small interfering RNA; RNH=ribonucleză H;
RISC=complex de silențiere indus de ARN

40.7.2.2. Peptidele de legare

Acești agenți terapeutici oferă o nouă abordare, țintind interacțiunea proteină-proteină, precum cea dintre PCSK9 și LDLR. Prin blocarea legării PCSK9 de LDLR, se permite reciclarea unui număr mai mare de receptori la suprafața hepatocitelor, cu preluarea mai multor particule LDL din circulație și reducerea nivelului LDLc.

40.7.2.2.1. Adnectinele

Sunt proteine inhibitoare mici, administrate subcutanat sau intravenos, care se leagă cu afinitate crescută de PCSK9, blocând interacțiunea sa cu LDLR. Studiile preclinice și clinice timpurii au prezentat rezultate promițătoare; în special, LIB003 a demonstrat eficacitate și tolerabilitate în studiul de fază 2, această moleculă fiind în prezent investigată în studiul de fază 3 (NCT04797247).[9]

40.7.2.2.2. Peptide macrociclice

Cuprind un grup relevant de agenți de legare cu afinitate și specificitate comparabile cu anticorpii monoclonali, dar la un cost de producție mai mic și cu disponibilitate de administrare orală. Peptidul macrociclic MK-0616, administrat oral, a determinat o reducere semnificativă și robustă, dependentă de doză, a LDLc, cu până la 60,9%, după 8 săptămâni, fără probleme de toleranță, într-un studiu de fază 2b, fiind în derulare și studii de fază 3 care evaluează siguranța și eficacitatea la pacienții cu hipercolesterolemie.[9,26]

40.7.2.2.3. Peptide mimetice

Peptidele mimetice sunt secvențe scurte de aminoacizi dezvoltate pentru a imita structura specifică a proteinei țintă. Ele se leagă de anumite domenii ale LDLR (mai ales *epidermal growth factor* (EGF)-*like repeat A* și *EGF-AB*) și inhibă interacțiunea dintre LDLR și PCSK9 prin acest mecanism. Peptidele mimetice oferă o strategie nouă promițătoare pentru a inhiba degradarea LDLR mediată de PCSK9, dar sunt necesare cercetări suplimentare pentru a evalua siguranța și eficacitatea lor clinică.[27]

40.7.2.2.4. Molecule mici

Ar putea inhiba PCSK9 prin mecanisme diferite, de la inhibarea interacțiunii PCSK9 și LDLR, până la interferența în timpul procesului de secreție sau sinteză a PCSK9. Această clasă de compuși a atras atenția, reprezentând o altă abordare alternativă cu un cost redus de producție și administrare orală. Investigarea lor se află într-o fază foarte incipientă și sunt necesare cercetări suplimentare.[15]

40.7.2.3. Editarea genelor

Editarea genelor este o abordare terapeutică de ultimă generație, ce constă în introducerea unei mutații permanente în gena țintă. Cele mai interesante tehnologii actuale de editare genică se bazează pe sistemul CRISP-Cas9 care se caracterizează prin capacitatea de a introduce mutații pe un situs genomic, cu specificitate ridicată.

CRISPR-Cas9 este o tehnologie unică, ce permite geneticienilor și cercetătorilor medicali să editeze părți ale genomului, prin eliminarea, adăugarea sau modificarea unor secțiuni ale secvenței de ADN. În prezent, este cea mai simplă și mai precisă metodă de manipulare genetică. Introducerea de mutații genomice necesită însă o atenție considerabilă asupra problemelor de siguranță pe termen lung.

VERVE-101 este o astfel de medicație de editare genică, bazată pe tehnologia CRISPR-Cas9, menită să inactiveze permanent expresia genei PCSK9. În studii la șoareci și primate non-umane a redus semnificativ nivelurile de PCSK9 și LDLc.[28]

Studiul Heart-1, în curs de desfășurare, este primul studiu la om, care investighează efectul unei singure perfuzii intravenoase de VERVE-101 la pacienți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (HeFH) și BCVA stabilită. Rezultatele preliminare sunt încurajatoare, cu reducerea expresiei de PCSK9 și scăderea cu aproximativ 70% a LDLc, fără probleme de siguranță pe termen scurt, dar cu necesitatea supravegherii siguranței pe termen lung. Efectul acestei singure administrări de VERVE-101 este pe viață, sugerându-se că ar putea constitui o medicație revoluționară, în special la pacienții tineri, în primele stadii de boală.[29]

40.7.2.4. Vaccinurile

Realizarea unui vaccin pentru modularea procesului aterosclerotic a fost întotdeauna o strategie atractivă. Procesul constă în inducerea formării de anticorpi, durabili și specifici, împotriva PCSK9, care să prevină interacțiunea lui cu LDLR. [30]

Sunt în studiu, pe animale, vaccinuri care conțin secvențe aminoacide derivate din regiunea N-terminală a PCSK9. Vaccinul declanșează anticorpii anti-PCSK9, reducând semnificativ nivelurile ridicate de LDLc, scăzând markerii inflamatori plasmatici și reducând leziunile aterosclerotice la șoareci.[31]

Un alt mod de imunizare activă potențială ar putea fi obținut folosind peptide scurte derivate din PCSK9, legate de particule asemănătoare virusului bacteriofag.[32]

40.7.3. Inhibitorii Angiopoietin-like Protein (ANGPTL) 3

Până în prezent, au fost descrise opt glicoproteine care aparțin familiei de angioprotein-like protein (ANGPTL), numerotate de la 1 la 8 (ANGPTL1-ANGPTL8). ANGPTL fac parte din familia factorului de creștere endotelial vascular (VEGF), implicat în angiogeneză, prezentând o omologie ridicată cu acesta. ANGPTL sunt implicate în: angiogeneză, inflamație, remodelare tisulară sau dezvoltarea celulelor stem.[12,33]

ANGPTL3, ANGPTL4 și ANGPTL8 sunt cele care reglează activitatea LPL, influențând catabolizarea TGRL. ANGPTL3 și ANGPTL8 sunt sintetizate în ficat, iar ANGPLT4, mai ales în țesutul adipos.[12]

ANGPTL3 este un reglator esențial al nivelului trigliceridelor (TG) circulante, prin inhibarea reversibilă a activității catalitice a LPL, enzimă responsabilă de lipoliza TG din TGRL (chilomicroni și

VLDL). Prin inhibarea activității LPL și lipoliza ineficientă a TG, se favorizează formarea și acumularea de remnanți ai TGRL. În plus, ANGPTL3 inhibă asocierea LPL de GPIHBP1 (glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein binding protein-1), proteină exprimată la suprafața celulelor endoteliale, cu rol în legarea LPL de lumenul capilar.

Inhibiția ANGPTL3, cu diferite strategii (anticorpi monoclonali, ASO sau siRNA) se însoțește de reducerea TG plasmatice, Apo B și LDLc, prin mecanisme independente de LDLR, putând constitui o opțiune terapeutică la persoanele cu HoFH și deficit de LDLR.[34]

40.7.3.1. Evinacumabul

Este un anticorp monoclonal uman complet care vizează ANGPTL3. Studiile clinice au arătat rezultate promițătoare în reducerea TG, non-HDL, Apo B, LDLc și HDLc. Evinacumabul poate avea un efect aditiv asupra reducerii nivelurilor de TG și LDLc, alături de tratamentul cu inhibitori PCSK9 și statine.[35–37]

În studiul clinic de fază 3 ELIPSE HoFH (The Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia), controlat cu placebo, randomizat, dublu-orb, pacienții cu HoFH care au primit evinacumab intravenos (15 mg/kgc), la fiecare 4 săptămâni, au avut o reducere a LDLc în săptămâna 24 de 47,1% față de nivelurile inițiale, comparativ cu grupul placebo, care a prezentat o creștere de 1,9% a nivelurilor de LDLc. La pacienții cu HoFH care au primit doze maxime de terapie hipolipemiantă, reducerea față de valorile inițiale a nivelului LDLc, în grupul tratat cu evinacumab, comparativ cu creșterea mică în grupul placebo, a dus la o diferență între grupuri de 49 puncte procentuale la 24 de săptămâni.[38]

Evinacumabul a fost aprobat de FDA și EMA în iunie 2021, ca adjuvant la dietă și la alte terapii de scădere a LDLc, pentru tratamentul pacienților adulți și copii cu vârsta peste 6 ani cu HoFH.[39]

40.7.3.2. Vupanorsen (ASO-ANGPTL3-LRx)

Este un ASO de generația a doua, conjugat cu N-acetil-galactozamina (GalNAc3), țintind ARNm al ANGPTL3 de la nivel hepatic și prevenind translația în proteină. În studii de fază 1 și 2, vupanorsen, administrat subcutanat, a redus semnificativ nivelul TG și non-HDLc, cu un impact moderat asupra LDLc. Studiul TRANSLATE-TIMI 70 (Effect of Vupanorsen on Non-high-density Lipoprotein Cholesterol Levels in Statin-Treated Patients with Elevated Cholesterol)[40] a fost oprit precoce, din cauza problemelor de siguranță, reprezentare de creșterea semnificativă a încărcării grase a ficatului și a transaminazelor, iar programul cu vupanorsen a fost oprit în martie 2022, considerându-se că riscurile depășesc beneficiile.[41,42]

Au fost dezvoltate și molecule siRNA împotriva ARNm al genei ANGPTL3, precum ***ARO-ANG3***, cu rezultate promițătoare și fără probleme de siguranță, în studii de primă fază. Studiul ARCHES-2 (Study of ARO-ANG3 in Adults with Mixed Dyslipidemia), de fază 2b, a demonstrat că ARO-ANG3 reduce semnificativ expresia ANGPTL3 și nivelul TGRL aterogene, LDLc și Apo-B, la pacienții cu dislipidemie mixtă. Există, în prezent, studii în derulare care urmăresc eficiența și siguranța ARO-ANG3 la persoanele cu HoFH. [43]

40.7.4. Inhibitorii APO C-III

Apolipoproteina C-III (Apo C-III) este o glicoproteină formată din 79 de aminoacizi, secretată în principal la nivelul ficatului și intestinului subțire. Apo C-III joacă un rol crucial în reglarea metabolismului TG, inhibând activitatea LPL și captarea hepatică a remnanților TGRL. Concentrațiile plasmatice de Apo C-III sunt mai crescute la pacienții cu DZ tip 2 și sunt asociate cu un risc aterogen mai mare. Mecanismele principale prin care Apo C-III crește valorile TG sunt: scăderea activității LPL, creșterea producției hepatice de VLDL, creșterea captării subendoteliale a LDLc, inhibarea degradării TGRL. Inhibarea Apo C-III se soldează cu reducerea semnificativă a trigliceridemiei.[12]

40.7.4.1. Volanesorsen

Este un ASO de generația a doua, 2'-O-methoxyethyl (2'-MOE) conjugat, cu administrare subcutanată, ce inhibă ARNm hepatic al Apo C-III și blochează sinteza acestei aprolipoproteine.[44]

În studiul COMPASS (Efficacy and safety of volanesorsen in patients with multifactorial chylomicronemia), multicentric, randomizat, controlat placebo, de fază 3, care a urmărit eficiența și siguranța volanesorsen (300 mg subcutanat, o dată pe săptămână), timp de 26 săptămâni, la pacienți cu hipertrigliceridemie severă multifactorială sau sindromul chilomicronemiei familiale (FCS) (cu TG à jeun >500 mg/dL), volanesorsen a redus valoarea medie a TG serice cu 71,2% față de nivelul inițial.[45]

Într-un studiu clinic de fază 3, la pacienți cu SCF, volanesorsenul a redus nivelul plasmatic al Apo C-III cu 84% și TG cu 77%, după 3 luni de tratament. Reacțiile adverse cel mai frecvent întâlnite au fost scăderea numărului de trombocite și dureri la locul administrării.[46]

EMA (dar nu și FDA) a autorizat, în mai 2019, tratamentul cu volanesorsen ca adjuvant la dietă, la pacienții adulți cu FCS confirmat genetic, aflați la risc înalt de pancreatită, la care răspunsul la dietă și terapia de scădere a TG a fost inadecvat.[47]

40.7.4.2. Olezarsen

Este un ASO conjugat cu GalNAc, care blochează ARNm al Apo C-III la nivel hepatic. În studii clinice, la pacienții cu hipertrigliceridemie moderată și risc cardiovascular crescut, olezarsenul a redus semnificativ nivelurile de TG, Apo B și non-HDLc, fără a se identifica probleme semnificative de siguranță.[48]

40.7.4.3. ARO-APOC3

Este un siRNA împotriva ARNm al Apo C-III, ce blochează translația și producerea Apo C-III; acesta a fost studiat la pacienții cu hipertrigliceridemie severă și risc major de pancreatită.[44]

40.7.5. Lomitapida

Lomitapida este un medicament hipolipemiant cu un mecanism de acțiune distinct, independent de receptorii LDL. Lomitapida inhibă funcția proteinei microzomale de transfer al trigliceridelor (MTTP) care intervine în asamblarea VLDL la nivel hepatic și a chilomicronilor la nivel intestinal. În felul acesta, lomitapida reduce producția de TGRL ce conțin Apo B, având drept consecință reducerea nivelului LDLc.[12]

Lomitapida se administrează pe cale orală și se metabolizează hepatic pe calea citocromului CYP3A4. Administrarea concomitentă cu inhibitori CYP3A4 poate mări expunerea la lomitapidă.[34]

În studii clinice, adăugarea lomitapidei la terapia hipolipemiantă curentă a redus nivelul LDLc cu 50% față de valoarea inițială. Lomitapida reduce semnificativ LDLc, dependent de doză, chiar și în monoterapie, efectul fiind potențat prin asocierea de ezetimib.[49] S-au constatat și scăderi substanțiale ale concentrațiilor Apo-B, non-HDLc și TG serice. [50,51]

Studiul LOWER (Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry), prospectiv, observational, a urmărit eficiența și siguranța tratamentului cu lomipatidă, la persoanele cu HoFH, în practica clinică. Eficacitatea tratamentului cu lomitapidă (prescrisă în doze între 5 și 60 mg/zi) s-a observat pe tot parcursul studiului, la pacienții cu persistență și aderență la tratament. La 58,4% dintre subiecți s-a înregistrat o reducere a LDLc de cel puțin 50% față de valoarea inițială.[52]

O analiză retrospectivă comparativă între două cohorte de pacienți cu HoFH, una primind lomitapidă, adițional la statină/ezetimib, cealaltă urmând LDL-afereză, a sugerat că, pe termen lung, tratamentul cu lomitapidă pare să confere un control mai bun al LDLc față de afereză, la persoanele cu HoFH. [53]

Studiul LOCHNES (Efficacy and safety of lomitapide in familial chylomicronaemia syndrome), multicentric, și-a propus evaluarea siguranței, tolerabilității și eficacității lomitapidei la

persoanele adulte cu FCS. Studiul a cuprins pacienți cu vârsta >18 ani al căror diagnostic a fost confirmat prin testare genetică, iar nivelurile TG à jeun au fost ≥750 mg/dL (8,5 mmol/L). Toți pacienții au avut antecedente de pancreatită. După o perioadă de urmărire de 26 de săptămâni, valorile mediane ale TG à jeun au fost scăzute cu 70,5% față de valoarea inițială (p<0,0001). Reacțiile adverse cele mai semnificative au fost, în mare parte, gastrointestinale (dureri abdominale, meteorism, constipație sau flatulență). Nivelurile transaminazelor au crescut >3xLSN (limita superioară a valorilor normale) și s-a observat amplificarea încărcării grase a ficatului și creșterea *stiffness-ului* hepatic.[54]

La ora actuală, lomitapida este aprobată (atât de EMA, cât și de FDA) ca adjuvant la o dietă săracă în lipide și la alte medicamente hipolipemiante, cu sau fără afereza LDL, la pacienții adulți cu HoFH. Confirmarea genetică a HoFH trebuie obținută ori de câte ori este posibil.

40.7.6. Mipomersen

Mipomersen este un oligonucleotid antisens de generația a doua, 2'-O-methoxyethyl (2'-MOE), capabil să lege ARNm al Apo B-100, prevenind translația proteinei Apo B. După injectarea subcutanată, ajunge la nivel hepatic unde determină degradarea selectivă a ARNm al Apo B-100 și blocarea sintezei Apo B-100, având drept consecință scăderea producției de VLDL, LDL și Lp(a). [55]

În studii de fază 1 și 2 care au evaluat eficacitatea și siguranța mipomersen (între 50-400 mg/săptămână) la persoane cu hipercolesterolemie ușoară/moderată, s-au constatat reduceri semnificative, dependente de doză, ale concentrațiilor plasmatice de Apo B (de până la 71%), LDLc (de până la 71%) și colesterol total. Cele mai frecvente evenimente adverse au fost reacțiile la locul de injectare și creșterea transaminazelor serice (în special ALT), aproximativ 50% dintre subiecții care au primit doza maximă (400 mg/săptămână) înregistrând valori ale transaminazelor >3xLSN care au determinat întreruperea terapiei.[56,57]

În studii de fază 3, pacienți cu hipercolesterolemie moderată/severă, cu tratament hipolipemiant maximal, au fost randomizați să primească mipomersen 200 mg/săptămână sau placebo, constatându-se reduceri semnificative ale nivelelor LDLc, Apo B, colesterolului total și Lp(a), după 26 săptămâni de urmărire. Principalele evenimente adverse raportate au fost reacțiile la locul de injctare, simptome asemănătoare gripei, creșterea transaminazelor și a încărcării grase a ficatului, sugerând un potențial efect hepatotoxic al mipomersenului.[58,59]

La ora actuală, mipomersen este aprobat doar de FDA, în SUA (nu și de EMA), ca adjuvant la terapia hipolipemiantă pentru tratamentul HoFH, în doza de 200 mg subcutanat, o dată pe săptămână. Din cauza riscului de hepatoxicitate, este recomandată monitorizarea transaminazelor, bilirubinei totale și fosfatazei alcaline la inițierea terapiei și lunar în primul an de tratament, iar apoi trimestrial.[60]

40.7.7. Inhibitorii proteinei de transfer al esterilor de colesterol (CETP)

CETP este o glicoproteină secretată la nivel hepatic, care mediază transferul bidirecțional al esterilor de colesterol și trigliceridelor între LP plasmatice: facilitează transferul esterilor de colesterol de la particulele HDL către LP ce conțin Apo B-100 (LDL și VLDL) și transferul de TG de la TGRL (VLDL și chilomicroni) către particulele HDL și LDL. [61–63]

Studii genetice au descoperit, la familii japoneze, o mutație specifică la nivelul genei CETP, asociată cu deficiența activității CETP. Aceste persoane, cu longevitate, în general, foarte crescută, prezintă hipercolesterolemie moderată, cu creșterea marcată a nivelului HDLc (în special forma HDL_2) și Apo A-I și cu reducerea concentrației de LDLc și Apo B, un profil antiaterogen.[64]

Pornind de la aceste observații și de la rezultatele studiilor epidemiologice care au arătat o relație inversă între nivelul HDLc și incidența bolilor cardiovasculare aterosclerotice (BCVA), inhibiția

CETP s-a prefigurat ca o soluție terapeutică pentru creșterea valorilor HDLc și reducerea consecutivă a riscului aterogen.

Mecanismul inhibitorilor CETP se bazează pe scăderea transportului esterilor de colesterol de la HDLc la lipoproteinele VLDL sau LDL.

Până în prezent, au fost cercetați 5 reprezentanți ai clasei inhibitorilor CETP, cu eficiență diferită, având derulate și studii clinice de fază 3, cu obiective cardiovasculare: torcetrapibul, dalcetrapibul, evacetrapibul, anacetrapibul și obicetrapibul. Dintre aceștia, unii reprezentanți, deși au produs creșteri marcate ale concentrației HDLc, nu au dovedit beneficii semnificative privind reducerea riscului cardiovascular (dimpotrivă, *torcetrapibul chiar l-a crescut*), în schimb, rezultatele au fost mai promițătoare cu obicetrapib, care a determinat, totodată, scăderi importante ale nivelului LDLc și Apo B.[62,63]

40.7.7.1. Torcetrapib

A fost primul inhibitor al CETP analizat. În studiul ILLUMINATE, acesta, administrat în doza de 60 mg/zi, în asociere cu atorvastatina, a crescut rata evenimentelor majore cardiovasculare, coronariene și cerebrovasculare cu 25% și mortalitatea de orice cauză cu 58%, în ciuda ameliorării profilului lipidic (creșterea concentrației HDLc cu 72% și scăderea LDLc cu 25% față de valorile inițiale). Din acest motiv, studiul a fost întrerupt prematur și cercetările legate de torcetrapib au fost oprite. Aceste rezultate nefavorabile au fost explicate, pe de o parte, prin efectele extralipidice dăunătoare ale preparatului: creșterea tensiunii arteriale sistolice (cu 5,4 mmHg), stimularea expresiei endotelinei 1 și a secreției de cortizol și de aldosteron, cu creșterea consecutivă a concentrației serice de sodiu și bicarbonat și reducerea potasemiei, iar pe de altă parte, prin posibilitatea producerii unor particule HDL disfuncționale și proaterogene.[65,66]

40.7.7.2. Anacetrapib

Nu a prezentat reacții adverse semnificative sau probleme de siguranță pe parcursul studiilor clinice. În studiul REVEAL, în rândul pacienților cu BCVA ce primeau terapie maximală cu statine, utilizarea anacetrapibului a dus la o incidență relativ mai mică a evenimentelor coronariene majore (deces de cauză coronariană, infarct miocardic sau revascularizare miocardică) decât utilizarea placebo, aceste efecte fiind puse mai degrabă pe seama reducerii non-HDLc decât a creșterii HDLc.[67]

40.7.7.3. Evacetrapib

Asociat terapiei cu statine, a determinat creșterea semnificativă a nivelului HDLc cu 133% și reducerea LDLc cu aproximativ 14%, dar fără reducerea riscului de evenimente cardiovasculare.[68]

40.7.7.4. Dalcetrapib

Este diferit structural de ceilalți reprezentanți ai clasei, fiind o moleculă mică, realizează o inhibiție parțială, selectivă a CETP, blocând transferului heterotipic de esteri de colesterol dinspre HDL către LDL și VLDL, fără a influența transferul homotipic al acestora de la particulele HDL_3 către HDL_2. Prin această acțiune, mai degrabă de modulare a activității CETP, se realizează o accentuare a transportului revers al colesterolului și a eliminării acestuia (în special pe calea acizilor biliari).

În studiul dal-PLAQUE, de fază 2, care a utilizat metode imagistice de rezonanță magnetică, pentru urmărirea structurii peretelui vascular și tomografie cu emisie de pozitroni/computer tomografie (PET/CT), pentru evaluarea inflamației la nivelul peretelui vascular, la pacienți cu boală coronariană, dalcetrapibul, administrat în doza de 600 mg/zi, asociat la terapia cu statină, a realizat o creștere moderată, de aproximativ 31%, a nivelului HDLc, fără efecte semnificative asupra LDLc sau Apo B și a determinat reducerea inflamației vasculare și a progresiei plăcii de aterom, după 6 luni de tratament.[69]

Cu toate acestea, în studiul dal-OUTCOMES, de fază 3, care a urmărit eficiența și siguranța dalcetrapibului la persoane cu sindrom coronarian acut recent, incluzând 15871 de pacienți, acest inhibitor al CETP, asociat la tratamentul medical standard, nu a adus îmbunătățiri, față de placebo, ale

obiectivului primar compozit (reprezentat de decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic nonfatal, accidentul vascular cerebral nonfatal, angina pectorală instabilă, stopul cardiorespirator resuscitat sau revascularizarea coronariană de urgență) sau ale mortalității de orice cauză.[70] Totuși, la acești pacienți, dalcetrapibul a redus semnificativ riscul de apariție a cazurilor noi de DZ tip 2.[71]

40.7.7.5. Obicetrapib

Este un inhibitor al CETP extrem de selectiv, studiat pentru tratamentul nivelurilor ridicate de LDLc. În studiile preclinice, inhibarea CETP cu obicetrapib a redus nivelurile de LDLc, prin scăderea conținutului de colesterol la nivel hepatic, determinând suprareglarea expresiei LDLR și creșterea clearance-ului LDLc.

În studiul BROADWAY care a cuprins 2530 persoane cu HeFH în tratament cu statine, un număr de 1685 au primit obicetrapib 10 mg/zi, observându-se o reducere a LDLc la acești pacienți de aproximativ 30%.[72]

Într-o meta-analiză care a cuprins cinci studii clinice randomizate de fază 2 (Ford et al.[73], TULIP[74], ROSE[75], ROSE-2[76], Harada-Shiba et al.[77]), pacienții tratați cu obicetrapib au prezentat reduceri semnificativ mai mari ale LDLc cu 41,4%, ale Apo B cu 26,5% și ale non-HDL cu 34,5%, comparativ cu cei care au primit placebo. În plus, nivelurile de HDLc au fost semnificativ mai mari în grupul tratat cu obicetrapib. Deși concentrațiile TG nu au diferit semnificativ între cele 2 grupuri, nivelul de Lp(a) a fost redus considerabil în urma tratamentului cu obicetrapib, cu 39,5%.[78]

Eficiența obicetrapibul a fost studiată și în asociere cu ezetimib, în trialul TANDEM, de fază 3, care a cuprins 407 participanți cu terapie cu statină, în doza maximă tolerată și valori ale LDLc >70 mg/dL. Terapia combinată (obicetrapib+ezetimib) a redus LDLc cu 48,9% vs placebo, iar monoterapia cu obicetrapib a redus LDLc cu 31,9% vs placebo.[79]

În baza celor menționate, acești agenți terapeutici pot servi drept baze inițiale pe calea dezvoltării unor inhibitori CETP mai eficienți. În plus, inhibitorii CETP sunt capabili să îndeplinească un rol diferit și anume protecția împotriva dezvoltării DZ tip 2, prin creșterea sensibilității la insulină.[63]

40.7.8. Terapii noi de reducere a Lp(a)

40.7.8.1. Medicamente pe bază de siRNA

Terapiile siRNA pentru reducerea Lp(a) vizează ARNm al genei LPA, care codifică apolipoproteina (a) [Apo(a)]. Acest siRNA este conjugat cu GalNAc care se leagă selectiv de receptorii de asialoglicoproteină de pe hepatocite, asigurând pătrunderea, prin endocitoză, a siRNA în hepatocite, locul unde are loc sinteza Lp(a). Odată ajuns în interiorul hepatocitelor, siRNA activează complexul RISC (RNA-induced silencing complex), pe care il ghidează spre ARNm al LPA, determinând degradarea acestuia și prevenind astfel sinteza Apo(a). Această abordare direcționată permite o reducere substanțială și durabilă a nivelurilor de Lp(a).[80,81]

Studiile clinice cu terapii specifice siRNA, precum *lepodisiran*, *olpasiran* și *zerlasiran*, au demonstrat eficacitatea acestora. Administrate subcutanat, aceste preparate au redus semnificativ concentrația Lp(a), dependent de doză, în studii de fază 1 sau 2, cu un profil de siguranță crescut.

40.7.8.1.1. Lepodisiranul

Evaluat într-un studiu clinic de fază 1, a obținut o reducere de până la 97% a nivelului de Lp(a), la doza maximă administrată, cu efecte menținute până la 48 de săptămâni.[82]

40.7.8.1.2. Olpasiranul

Într-un studiul de fază 2, OCEAN(a)-DOSE, la pacienți cu boală cardiovasculară, a realizat scăderi semnificative, dependente de doză, ale nivelurilor de Lp(a), menținând supresia până la 48 de săptămâni.[83]

40.7.8.1.3. Zerlasiranul

A prezentat rezultate similare într-un studiu de fază 1, cu reduceri dependente de doză ale nivelurilor de Lp(a), care au persistat timp de cel puțin 150 de zile.

Aceste studii demonstrează potențialul terapeutic al siRNA de a reduce nivelurile ridicate de Lp(a), la persoanele cu risc CV crescut.[84]

40.7.8.2. Medicamente pe bază de oligonucleotide antisens

ASO sunt nucleotide scurte, sintetice, monocatenare, care se leagă selectiv de ARN-ul țintă, cu secvențe complementare, prin împerecherea bazelor Watson-Crick, proces cunoscut sub numele de hibridizare.

După administrarea subcutanată, ASO pătrund în celulă și în nucleu, unde hibridizează cu secvențe specifice de ARNm. Această interacțiune declanșează activarea ribonucleazei H, care apoi degradează ARNm, prevenind eficient exprimarea proteinei-țintă, în cazul de față Apo (a). [80,81]

Pelacarsenul, ASO de generația a doua, combinat cu GalNac pentru creșterea specificității hepatice, a demonstrat, în studiul de fază 2 AKCEA-APO(a), incluzând 286 pacienți cu BCVA și niveluri crescute de Lp(a) ≥60 mg/dL, o reducere importantă, dependentă de doză, a nivelurilor de Lp(a), cu până la 80%, la doza maximă administrată (20 mg injectabil subcutanat, o dată pe săptămână), cu o bună tolerabilitate.[85]

40.7.8.3. Molecule mici inhibitorii (Small molecule inhibitor, SMI)

SMI sunt un tip de molecule concepute pentru a bloca anumite enzime, proteine din celule sau interacțiunea dintre ele. Acestea sunt suficient de mici pentru a pătrunde în celule și a interfera cu funcția moleculelor-țintă.[80,81]

Muvalaplina face parte din aceasta clasă și a fost concepută pentru a bloca interacțiunea dintre Apo(a) și Apo B-100 care este crucială pentru formarea Lp(a). Această inhibare previne legătura covalentă necesară pentru formarea Lp(a), reducând astfel nivelurile acesteia în plasmă. Muvalaplina a redus nivelurile de Lp(a) într-un mod dependent de doză, atingând o reducere de până la 65% după 14 zile de administrare zilnică.[86]

La ora actuală, sunt în desfășurare studii de fază 3 cu agenți terapeutici ce țintesc direct Lp(a), urmărind efectul acestora asupra riscului de evenimente majore cardiovasculare, la pacienți cu BCVA constituită și niveluri crescute ale Lp(a). Aceste studii sunt redate în Tabelul 40.7.1. [81]

Tabelul 40.7.1. Studii de fază 3, de prevenție secundară, cu agenți ce țintesc direct Lp(a)

Studiu	**Lp(a)HORIZON[87]**	**OCEAN(a)-Outcomes trial (TIMI 75)[88]**	**ACCLAIM-Lp(a)[89]**
Design	Dublu-orb, fază 3	Dublu-orb, fază 3	Dublu-orb, fază 3
Număr	N=8323	N=7297	N=12500
Lot inclus	Pacienți cu BCVA constituită și Lp(a) >175 nmol/L (70 mg/dL)	Pacienți cu Lp(a) >200 nmol/L, BCVA (istoric de IM sau revascularizare cu PCI) și cel puțin o condiție de risc crescut prespecificată	Pacienți cu Lp(a) >175 nmol/L și BCVA constituită sau risc crescut de evenimente cardiovasculare
Produs investigațional	Pelacarsen 80 mg, injectabil subcutanat, o dată pe lună	Olpasiran, injectabil subcutanat, o dată la 12 săptămâni	Lepodisiran, injectabil subcutanat
Obiectiv primar	Timpul până la primul eveniment MACE (deces cardiovascular, IM nonfatal, AVC nonfatal sau revascularizare coronariană de urgență)	Timpul până la primul eveniment MACE (deces prin boală coronariană, IM nonfatal, sau revascularizare coronariană de urgență)	Timpul până la primul eveniment MACE (deces cardiovascular, IM nonfatal, AVC nonfatal sau revascularizare coronariană de urgență)

BCVA=boală cardiovasculară aterosclerotică; MACE=evenimente majore cardiovasculare; IM=infarct miocardic; AVC=accident vascular cerebral; PCI=intervenții coronariene percutane; Lp(a)=lipoproteina (a).

40.7.9. Terapii noi adresate riscului rezidual inflamator

La persoanele cu BCVA, alături de tratamentul hipolipemiant intensiv, intervențiile specifice adresate riscului rezidual inflamator au dovedit beneficii în prevenția secundară a evenimentelor majore cardiovasculare, contribuind la ameliorarea prognosticului. Terapiile antiinflamatoare noi, adresate reducerii riscului cardiovascular rezidual includ, în general, anticorpi monoclonali împotriva anumitor interleukine sau receptorilor acestora: *canakinumab*, *tocilizumab*, *ziltivekimab*. [90]

40.7.9.1. Canakinumab

Este un anticorp monoclonal uman anti IL-1β, iar modul său de acțiune se bazează pe neutralizarea semnalizării 1β, rezultând suprimarea inflamației. Acest medicament a fost utilizat în principal pentru tratamentul tulburărilor autoimune.

Studiul CANTOS (The Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcome Study) a fost primul studiu care a demonstrat beneficiul țintirii inflamației în prevenția evenimentelor cardiovasculare. Studiul a evaluat utilizarea a trei doze diferite de canakinumab (50 mg, 150 mg și 300 mg), comparativ cu placebo; medicamentul a fost administrat subcutanat la fiecare trei luni. Obiectivul primar, un compozit de evenimente cardiovasculare, definit ca infarct miocardic non-fatal, accident vascular cerebral non-fatal și deces cardiovascular, a fost urmărit la 24 de luni. Studiul a cuprins 10061 de pacienți cu infarct miocardic în antecedente și niveluri crescute ale hs-CRP ≥2 mg/L. La 24 de luni, toate cele trei grupuri de tratament cu canakinumab au prezentat o reducere semnificativă a valorilor hs-CRP, în comparație cu valorile inițiale și cu grupul placebo. Atât grupurile de tratament cu 150 mg, cât și cele cu 300 mg, au demonstrat o reducere semnificativă a evenimentelor cardiovasculare, în comparație cu grupul placebo. La combinarea grupurilor de tratament cu 150 mg și 300 mg în comparație cu grupul placebo, pacienții care au primit canakinumab au demonstrat o reducere cu 39% a valorilor hs-CRP și o reducere cu 15% a riscului relativ în ceea ce privește obiectivul primar compozit. [91]

40.7.9.2. Tocilizumab

Este un anticorp monoclonal umanizat împotriva receptorului IL-6. Efectele tocilizumab asupra procesului inflamator au fost evaluate într-un studiu dublu-orb randomizat, controlat placebo, de fază 2, la pacienți cu infarct miocardic fără supradenivelare ST (NSTEMI). La pacienții tratați cu tocilizumab s-a observat scăderea semnificativă, comparativ cu placebo, a troponinei și atenuarea răspunsul inflamator, cu reducerea valorilor hs-CRP, în special, la cei ce au necesitat intervenții coronariene percutane. Nu s-au detectat probleme de siguranță în cursul celor 6 luni de tratament. În studiul ASSAIL-MI (Assesing the effect of Anti-IL-6 treatment in Myocardial Infarction), de fază 2, la pacienți cu infarct miocardic acut cu supradenivelare ST (STEMI), în primele 6 ore de la debutul simptomatologiei, administrarea de tocilizumab (280 mg într-o singură perfuzie intravenoasă) a crescut indexul de salvare miocardică, evaluat prin rezonanță magnetică, după 3-7 zile.[92]

40.7.9.3. Ziltivekimab

Este un nou anticorp monoclonal uman îndreptat împotriva ligandului IL-6. Studiul clinic RESCUE (The Trial to Evaluate Reduction in Inflammation in Patients with Advanced Chronic Renal Disease Utilizing Antibody Mediated IL-6 Inhibition) a fost un studiu clinic randomizat, dublu-orb, de fază 2, care a inclus 264 pacienți cu boală cronică de rinichi moderată până la severă și niveluri de hs-CRP >2 mg/L. Subiecții au fost repartizați aleatoriu pentru administrarea subcutanată de placebo sau ziltivekimab (în doze diferite) la fiecare 4 săptămâni, timp de 24 de săptămâni. Studiul a comparat

modificarea nivelurilor de hs-CRP după 12 săptămâni de tratament, ca obiectiv principal. La 12 săptămâni, nivelurile mediane de hs-CRP au fost reduse cu 77% pentru grupul de 7,5 mg, 88% pentru grupul de 15 mg și 92% pentru grupul de 30 mg, comparativ cu 4% pentru grupul placebo. De asemenea, s-au observat reduceri dependente de doză pentru markerii inflamatori. Medicația a fost bine tolerată și nu au existat efecte secundare grave. Rezultatele acestui studiu sunt extrem de puternice, cu un potențial prognostic considerabil, iar acest inhibitor al IL-6 ar putea fi considerat la fel de eficient ca și canakinumab.[93]

40.7.9.4. Anakinra

Un alt inhibitor al interleukinelor este *anakinra*, un antagonist al receptorilor IL-1. Studiul VCU-ART3 (The Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial 3) a fost un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb, care a inclus 99 de pacienți cu infarct miocardic cu supradenivelare de ST (STEMI). Pacienții au fost repartizați în tratament fie cu anakinra o dată pe zi, fie cu anakinra de două ori pe zi, fie cu placebo. Nivelurile de hs-CRP au fost semnificativ mai mici la pacienții care au primit anakinra față de placebo. Incidența decesului sau a insuficienței cardiace nou diagnosticate sau a decesului și spitalizării din cauza insuficienței cardiace a fost semnificativ mai mică cu anakinra față de placebo (9,4% vs 25,7%; p=0,046 și 0% vs 11,4%; p=0,011). Studiul a concluzionat că la pacienții cu STEMI tratamentul cu anakinra ar putea reduce răspunsul inflamator și, prin urmare, ar putea ameliora prognosticul.[94]

Aceste studii sunt sumarizate în Tabelul 40.7.2, iar în Tabelul 40.7.3 sunt redate câteva studii în desfășurare.

Tabelul 40.7.2. Trialuri clinice cu terapii antiinflamatoare noi la pacienți cu BCVA

Studiu	**Medicație**	**Rezultate privind inflamația**	**Rezultate clinice**
CANTOS [91] (2017)	Canakinumab	Reducere hs-CRP față de placebo și față de valoarea inițială	Persoanele la care hs-CRP a scăzut <2 mg/L au beneficiat de o reducere de 25% a MACE
ASSAIL-MI [92] (2021)	Tocilizumab	Reducere semnificativă a hs-CRP în grupul tratat cu tocilizumab	Diferența de 21% între suprafața de infarct la 6 luni, dar fără semnificație statistică
RESCUE [93] (2021)	Ziltivekimab	Valorile mediane ale hs-CRP au fost reduse semnificativ față de placebo	Medicația a fost bine tolerată, nu a influențat valorile LDLc, HDLc.
VCU-ART3 [94] (2020)	Anakinra	Reducerea valorilor hs-CRP	Incidența decesului, insuficienței cardiace sau a spitalizărilor pentru insuficiența cardiacă au fost semnificativ statistic mai mici la cei tratați cu anakinra vs placebo

Tabelul 40.7.3. Studii în desfășurare cu terapii antiinflamatoare în BCVA

Studiu	**Scop**
ZEUS [95]	Evaluarea impactului ziltivekimabului în reducerea evenimentelor cardiovasculare la persoane cu BCVA
GOLDILOX-TIMI 69 [96]	Studiu de fază IIB care evaluează efectul antiinflamator al MEDI6570, un anticorp monoclonal, la persoane cu infarct miocardic

Bibliografie:

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1):111–88.
2. Visseren F, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Vol. 42, European Heart Journal. Oxford University Press; 2021. p. 3227–337.
3. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of care in diabetes—2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48:S207–38.
4. Banach M, Reiner Ž, Surma S, Bajraktari G, Bielecka-Dabrowa A, Bunc M, et al. 2024 Recommendations on the Optimal Use of Lipid-Lowering Therapy in Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Following Acute Coronary Syndromes: A Position Paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). Vol. 84, Drugs. Adis; 2024. p. 1541–77.
5. Sirtori, C.R. The pharmacology of statins. Pharmacol. Res. 2014, 88, 3–11.
6. Cai T, Abel L, Langford O, Monaghan G, Aronson JK, Stevens RJ, et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. BMJ. 2021 Jul 14;n1537.
7. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. New England Journal of Medicine. 2015 Jun 18;372(25):2387–97.
8. Cannon CP, de Lemos JA, Rosenson RS, Ballantyne CM, Liu Y, Gao Q, et al. Use of Lipid-Lowering Therapies Over 2 Years in GOULD, a Registry of Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease in the US. JAMA Cardiol. 2021 Sep 1;6(9):1060.
9. Agnello F, Ingala S, Laterra G, Scalia L, Barbanti M. Novel and Emerging LDL-C Lowering Strategies: A New Era of Dyslipidemia Management. Vol. 13, Journal of Clinical Medicine. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
10. Banach M, Surma S, Toth PP. 2023: The year in cardiovascular disease – the year of new and prospective lipid lowering therapies. Can we render dyslipidemia a rare disease by 2024? Archives of Medical Science. 2023;19(6):1602–15.
11. Abbasi S, Khan A, Choudhry MW. New Insights Into the Treatment of Hyperlipidemia: Pharmacological Updates and Emerging Treatments. Cureus. 2024 Jun 25;
12. Dybiec J, Baran W, Dąbek B, Fularski P, Młynarska E, Radzioch E, et al. Advances in Treatment of Dyslipidemia. Vol. 24, International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
13. Reijnders E, van der Laarse A, Jukema JW, Cobbaert CM. High residual cardiovascular risk after lipid-lowering: prime time for Predictive, Preventive, Personalized, Participatory, and Psycho-cognitive medicine. Vol. 10, Frontiers in Cardiovascular Medicine. Frontiers Media SA; 2023.
14. Basiak M, Hachula M, Kosowski M, Okopien B. Effect of PCSK9 Inhibitors on Hemostasis in Patients with Isolated Hypercholesterolemia. J Clin Med. 2022 May 1;11(9):2542.
15. Agnello F, Mauro MS, Rochira C, Landolina D, Finocchiaro S, Greco A, et al. PCSK9 inhibitors: current status and emerging frontiers in lipid control. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2024 Mar 3;22(1–3):41–58.
16. Tokgözoğlu L, Libby P. The dawn of a new era of targeted lipid-lowering therapies. Vol. 43, European Heart Journal. Oxford University Press; 2022. p. 3198–208.
17. El-Sappah AH, Yan K, Huang Q, Islam MdM, Li Q, Wang Y, et al. Comprehensive Mechanism of Gene Silencing and Its Role in Plant Growth and Development. Front Plant Sci. 2021 Sep 7;12.
18. https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2006/summary/.

19. Sarzani R, Spannella F, Di Pentima C, Giulietti F, Landolfo M, Allevi M. Molecular Therapies in Cardiovascular Diseases: Small Interfering RNA in Atherosclerosis, Heart Failure, and Hypertension. Int J Mol Sci. 2023 Dec 26;25(1):328.
20. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, Bettencourt BR, Strahs A, Clausen V, et al. A Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9. New England Journal of Medicine. 2017 Jan 5;376(1):41–51.
21. Gareri C, Polimeni A, Giordano S, Tammè L, Curcio A, Indolfi C. Antisense Oligonucleotides and Small Interfering RNA for the Treatment of Dyslipidemias. J Clin Med. 2022 Jul 4;11(13):3884.
22. Cerritelli SM, Crouch RJ. Ribonuclease H: the enzymes in eukaryotes. FEBS J. 2009 Mar 25;276(6):1494–505.
23. Graham MJ, Lemonidis KM, Whipple CP, Subramaniam A, Monia BP, Crooke ST, et al. Antisense inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces serum LDL in hyperlipidemic mice. J Lipid Res. 2007 Apr;48(4):763–7.
24. van Poelgeest EP, Swart RM, Betjes MGH, Moerland M, Weening JJ, Tessier Y, et al. Acute Kidney Injury During Therapy With an Antisense Oligonucleotide Directed Against PCSK9. American Journal of Kidney Diseases. 2013 Oct;62(4):796–800.
25. Ma N, Fan L, Dong Y, Xu X, Yu C, Chen J, et al. New PCSK9 inhibitor miR-552-3p reduces LDL-C via enhancing LDLR in high fat diet-fed mice. Pharmacol Res. 2021 May;167:105562.
26. Ballantyne CM, Banka P, Mendez G, Garcia R, Rosenstock J, Rodgers A, et al. Phase 2b Randomized Trial of the Oral PCSK9 Inhibitor MK-0616. J Am Coll Cardiol. 2023 Apr;81(16):1553–64.
27. Dixon DL, Trankle C, Buckley L, Parod E, Carbone S, Van Tassell BW, et al. A review of PCSK9 inhibition and its effects beyond LDL receptors. J Clin Lipidol. 2016 Sep;10(5):1073–80.
28. Lee RG, Mazzola AM, Braun MC, Platt C, Vafai SB, Kathiresan S, et al. Efficacy and Safety of an Investigational Single-Course CRISPR Base-Editing Therapy Targeting *PCSK9* in Nonhuman Primate and Mouse Models. Circulation. 2023 Jan 17;147(3):242–53.
29. VERVE-101: CRISPR-Based Gene Editing Therapy Shows Promise in Reducing LDL-C and PCSK9 Levels in Patients with HeFH—American College of Cardiology. Available online: https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2023/11/08/2 0/14/sun-445pm-heart1-aha-2023.
30. Kobiyama K, Saigusa R, Ley K. Vaccination against atherosclerosis. Curr Opin Immunol. 2019 Aug;59:15–24.
31. Landlinger C, Pouwer MG, Juno C, van der Hoorn JWA, Pieterman EJ, Jukema JW, et al. The AT04A vaccine against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces total cholesterol, vascular inflammation, and atherosclerosis in APOE*3Leiden.CETP mice. Eur Heart J. 2017 Aug 21;38(32):2499–507.
32. Momtazi-Borojeni AA, Jaafari MR, Banach M, Gorabi AM, Sahraei H, Sahebkar A. Pre-Clinical Evaluation of the Nanoliposomal antiPCSK9 Vaccine in Healthy Non-Human Primates. Vaccines (Basel). 2021 Jul 6;9(7):749.
33. Surma S, Romańczyk M, Filipiak KJ. Angiopoietin-like proteins inhibitors: New horizons in the treatment of atherogenic dyslipidemia and familial hypercholesterolemia. Cardiol J. 2023 Feb 27;30(1):131–42.
34. Muscoli S, Ifrim M, Russo M, Candido F, Sanseviero A, Milite M, et al. Current Options and Future Perspectives in the Treatment of Dyslipidemia. Vol. 11, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2022.
35. Kosmas CE, Bousvarou MD, Sourlas A, Papakonstantinou EJ, Peña Genao E, Echavarria Uceta R, et al. Angiopoietin-Like Protein 3 (ANGPTL3) Inhibitors in the Management of Refractory Hypercholesterolemia. Clin Pharmacol. 2022 Jul;Volume 14:49–59.

36. Basu D, Goldberg IJ. Regulation of lipoprotein lipase-mediated lipolysis of triglycerides. Curr Opin Lipidol. 2020 Jun;31(3):154–60.
37. Mohamed F, Mansfield BS, Raal FJ. ANGPTL3 as a Drug Target in Hyperlipidemia and Atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep. 2022 Dec 11;24(12):959–67.
38. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. New England Journal of Medicine [Internet]. 2020 Aug 20;383(8):711–20. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2004215
39. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/evkeeza-0.
40. Bergmark BA, Marston NA, Bramson CR, Curto M, Ramos V, Jevne A, et al. Effect of Vupanorsen on Non–High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Statin-Treated Patients With Elevated Cholesterol: TRANSLATE-TIMI 70. Circulation. 2022 May 3;145(18):1377–86.
41. Merćep I, Strikić D, Slišković AM, Reiner Ž. New Therapeutic Approaches in Treatment of Dyslipidaemia—A Narrative Review. Vol. 15, Pharmaceuticals. MDPI; 2022.
42. Pfizer. Pfizer and Ionis Announce Discontinuation of Vupanorsen Clinical Development Program. 2022. Available online: https: //www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-ionis-announce-discontinuation-vupanorsen (accessed on 23 March 2022).
43. Watts GF, Gaudet D, ALTAMIRANO D, Hegele R, Ballantyne CM, Nicholls S, et al. Abstract 17120: ARO-ANG3, an Investigational RNAi Therapeutic, Silences the Expression of ANGPTL3 and Decreases Atherogenic Lipoproteins in Patients With Mixed Dyslipidemia: ARCHES-2 Study Results. Circulation. 2023 Nov 7;148(Suppl_1).
44. Spagnuolo CM, Hegele RA. Recent advances in treating hypertriglyceridemia in patients at high risk of cardiovascular disease with apolipoprotein C-III inhibitors. Expert Opin Pharmacother. 2023 Jun 13;24(9):1013–20.
45. Gouni-Berthold I, Alexander VJ, Yang Q, Hurh E, Steinhagen-Thiessen E, Moriarty PM, et al. Efficacy and safety of volanesorsen in patients with multifactorial chylomicronaemia (COMPASS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021 May;9(5):264–75.
46. Esan O, Wierzbicki AS. Volanesorsen in the Treatment of Familial Chylomicronemia Syndrome or Hypertriglyceridaemia: Design, Development and Place in Therapy . Drug Des Devel Ther. 2020 Jul;Volume 14:2623–36.
47. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/waylivra.
48. Bergmark BA, Marston NA, Prohaska TA, Alexander VJ, Zimerman A, Moura FA, et al. Olezarsen for Hypertriglyceridemia in Patients at High Cardiovascular Risk. New England Journal of Medicine. 2024 May 16;390(19):1770–80.
49. Samaha FF, McKenney J, Bloedon LT, Sasiela WJ, Rader DJ. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein alone or with ezetimibe in patients with moderate hypercholesterolemia. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2008 Aug 27;5(8):497–505.
50. Cuchel M, Meagher EA, Theron HDT, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. The Lancet [Internet]. 2013 Jan 5 [cited 2025 Jul 25];381(9860):40–6. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673612617310
51. Averna M, Cefalù AB, Stefanutti C, Di Giacomo S, Sirtori CR, Vigna G. Individual analysis of patients with HoFH participating in a phase 3 trial with lomitapide: The Italian cohort. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2016 Jan;26(1):36–44.

52. Suppressa P, Coppola C, Cocco V, O'Brien S. Long-term effectiveness and safety of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: an observational case series. Orphanet Journal of Rare Diseases . 2024 Dec 1;19(1).
53. D'Erasmo L, Gallo A, Cefalù AB, Di Costanzo A, Saheb S, Giammanco A, et al. Long-term efficacy of lipoprotein apheresis and lomitapide in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH): a cross-national retrospective survey. Orphanet J Rare Dis. 2021 Dec 8;16(1):381.
54. Cefalù AB, D'Erasmo L, Iannuzzo G, Noto D, Giammanco A, Montali A, et al. Efficacy and safety of lomitapide in familial chylomicronaemia syndrome. Atherosclerosis. 2022 Oct 1;359:13–9.
55. Geary RS, Baker BF, Crooke ST. Clinical and Preclinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mipomersen (Kynamro®): A Second-Generation Antisense Oligonucleotide Inhibitor of Apolipoprotein B. Clin Pharmacokinet. 2015 Feb 6;54(2):133–46.
56. Akdim F, Tribble DL, Flaim JD, Yu R, Su J, Geary RS, et al. Efficacy of apolipoprotein B synthesis inhibition in subjects with mild-to-moderate hyperlipidaemia. Eur Heart J. 2011 Nov;32(21):2650–9.
57. Akdim F, Stroes ESG, Sijbrands EJG, Tribble DL, Trip MD, Jukema JW, et al. Efficacy and Safety of Mipomersen, an Antisense Inhibitor of Apolipoprotein B, in Hypercholesterolemic Subjects Receiving Stable Statin Therapy. J Am Coll Cardiol. 2010 Apr;55(15):1611–8.
58. McGowan MP, Tardif JC, Ceska R, Burgess LJ, Soran H, Gouni-Berthold I, et al. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Mipomersen in Patients with Severe Hypercholesterolemia Receiving Maximally Tolerated Lipid-Lowering Therapy. PLoS One. 2012 Nov 13;7(11):e49006.
59. Stein EA, Dufour R, Gagne C, Gaudet D, East C, Donovan JM, et al. Apolipoprotein B Synthesis Inhibition With Mipomersen in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. Circulation. 2012 Nov 6;126(19):2283–92.
60. Wong E, Goldberg T. Mipomersen (kynamro): a novel antisense oligonucleotide inhibitor for the management of homozygous familial hypercholesterolemia. P T. 2014 Feb;39(2):119–22.
61. Shinkai H. Cholesteryl ester transfer-protein modulator and inhibitors and their potential for the treatment of cardiovascular diseases. Vasc Health Risk Manag. 2012 May;323.
62. Xue H, Zhang M, Liu J, Wang J, Ren G. Structure-based mechanism and inhibition of cholesteryl ester transfer protein. Vol. 25, Current Atherosclerosis Reports. Springer; 2023. p. 155–66.
63. Nurmohamed NS, Ditmarsch M, Kastelein JJP. Cholesteryl ester transfer protein inhibitors: from high-density lipoprotein cholesterol to low-density lipoprotein cholesterol lowering agents? Cardiovasc Res. 2022 Nov 10;118(14):2919–31.
64. Inazu A, Brown ML, Hesler CB, Agellon LB, Koizumi J, Takata K, et al. Increased High-Density Lipoprotein Levels Caused by a Common Cholesteryl-Ester Transfer Protein Gene Mutation. New England Journal of Medicine. 1990 Nov;323(18):1234–8.
65. Tall AR, Yvan-Charvet L, Wang N. The Failure of Torcetrapib. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007 Feb;27(2):257–60.
66. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJP, Komajda M, et al. Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events. New England Journal of Medicine. 2007 Nov 22;357(21):2109–22.
67. Bowman L HJCFWK et al. THCGroup. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. New England Journal of Medicine. 2017 Sep 28;377(13):1217–27.
68. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, et al. Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. New England Journal of Medicine. 2017 May 18;376(20):1933–42.

69. Fayad ZA, Mani V, Woodward M, Kallend D, Bansilal S, Pozza J, et al. Rationale and design of dal-PLAQUE: A study assessing efficacy and safety of dalcetrapib on progression or regression of atherosclerosis using magnetic resonance imaging and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. Am Heart J. 2011;162(2).
70. Schwartz GG, Olsson AG, Ballantyne CM, Barter PJ, Holme IM, Kallend D, et al. Rationale and design of the dal-OUTCOMES trial: Efficacy and safety of dalcetrapib in patients with recent acute coronary syndrome. Am Heart J. 2009 Dec;158(6):896-901.e3.
71. Schwartz GG, Leiter LA, Ballantyne CM, Barter PJ, Black DM, Kallend D, et al. Dalcetrapib Reduces Risk of New-Onset Diabetes in Patients With Coronary Heart Disease. Diabetes Care. 2020 May 1;43(5):1077–84.
72. NewAmsterdam Pharma. Randomized study to evaluate the effect of obicetrapib on top of maximum tolerated lipid-modifying therapies (BROADWAY). In: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National LIbrary of Medicine, National Center for Biotechnology Information, ClinicalTrials.gov. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05142722. Accessed 13 Aug 2023.
73. Ford J, Lawson M, Fowler D, Maruyama N, Mito S, Tomiyasu K, et al. Tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of <scp>TA</scp> -8995, a selective cholesteryl ester transfer protein (<scp>CETP</scp>) inhibitor, in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2014 Sep 21;78(3):498–508.
74. Hovingh GK, Kastelein JJP, van Deventer SJH, Round P, Ford J, Saleheen D, et al. Cholesterol ester transfer protein inhibition by TA-8995 in patients with mild dyslipidaemia (TULIP): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. The Lancet. 2015 Aug;386(9992):452–60.
75. Nicholls SJ, Ditmarsch M, Kastelein JJ, Rigby SP, Kling D, Curcio DL, et al. Lipid lowering effects of the CETP inhibitor obicetrapib in combination with high-intensity statins: a randomized phase 2 trial | Nature Medicine [Internet]. 2022. Available from: https://www.nature.com/articles/s41591-022-01936-7
76. Ballantyne CM, Ditmarsch M, Kastelein JJ, Nelson AJ, Kling D, Hsieh A, et al. Obicetrapib plus ezetimibe as an adjunct to high-intensity statin therapy: A randomized phase 2 trial. J Clin Lipidol. 2023 Jul;17(4):491–503.
77. Harada-Shiba M, Davdison MH, Ditmarsch M, Hsieh A, Wuerdeman E, Kling D, et al. Obicetrapib as an Adjunct to Stable Statin Therapy in Japanese Subjects: Results from a Randomized Phase 2 Trial. J Atheroscler Thromb. 2024 Oct 1;31(10):64828.
78. Masson W, Barbagelata L, Lobo M, Nogueira JP, Handelsman Y. Lipid-lowering efficacy of obicetrapib: A comprehensive systematic review and meta-analysis. J Clin Lipidol [Internet]. 2025 May 1 [cited 2025 Jul 25];19(3):412–21. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1933287424003015
79. Sarraju A, Brennan D, Hayden K, Stronczek A, Goldberg AC, Michos ED, et al. Fixed-dose combination of obicetrapib and ezetimibe for LDL cholesterol reduction (TANDEM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet [Internet]. 2025 May 17 [cited 2025 Jul 25];405(10491):1757–68. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673625007214
80. Jha M, McCarthy IR, Gelfand E V. Lipoprotein(a) – From Biomarker to Therapy: A Review for the Clinician. Am J Cardiol [Internet]. 2025 Jun 15 [cited 2025 Jul 25];245:42–53. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002914925001201
81. Greco A, Finocchiaro S, Spagnolo M, Faro DC, Mauro MS, Raffo C, et al. Lipoprotein(a) as a Pharmacological Target: Premises, Promises, and Prospects. Circulation. 2025 Feb 11;151(6):400–15.

82. Nissen SE, Linnebjerg H, Shen X, Wolski K, Ma X, Lim S, et al. Lepodisiran, an Extended-Duration Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a). JAMA. 2023 Dec 5;330(21):2075.
83. O'Donoghue ML, Rosenson RS, López JAG, Lepor NE, Baum SJ, Stout E, et al. The Off-Treatment Effects of Olpasiran on Lipoprotein(a) Lowering. J Am Coll Cardiol. 2024 Aug;84(9):790–7.
84. Nissen SE, Wang Q, Nicholls SJ, Navar AM, Ray KK, Schwartz GG, et al. Zerlasiran—A Small-Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a). JAMA. 2024 Dec 17;332(23):1992.
85. Yeang C, Karwatowska-Prokopczuk E, Su F, Dinh B, Xia S, Witztum JL, et al. Effect of Pelacarsen on Lipoprotein(a) Cholesterol and Corrected Low-Density Lipoprotein Cholesterol. J Am Coll Cardiol. 2022 Mar;79(11):1035–46.
86. Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, Urva S, Suico J, Berg PH, et al. Muvalaplin, an Oral Small Molecule Inhibitor of Lipoprotein(a) Formation. JAMA. 2023 Sep 19;330(11):1042.
87. Cho L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, Landmesser U, Tsimikas S, Blaha MJ, et al. Design and Rationale of Lp(a)HORIZON Trial: Assessing the Effect of Lipoprotein(a) Lowering With Pelacarsen on Major Cardiovascular Events in Patients With CVD and Elevated Lp(a). Am Heart J [Internet]. 2025 Sep 1 [cited 2025 Jul 25];287:1–9. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870325001012
88. O'Donoghue ML, G. López JA, Knusel B, Gencer B, Wang H, Wu Y, et al. Study design and rationale for the Olpasiran trials of Cardiovascular Events And lipoproteiN(a) reduction-DOSE finding study (OCEAN(a)-DOSE). Am Heart J. 2022 Sep;251:61–9.
89. Katsiki N, Vrablik M, Banach M, Gouni-Berthold I. Lp(a)-Lowering Agents in Development: A New Era in Tackling the Burden of Cardiovascular Risk? Pharmaceuticals. 2025 May 19;18(5):753.
90. Waksman R, Merdler I, Case BC, Waksman O, Porto I. Targeting inflammation in atherosclerosis: overview, strategy and directions. EuroIntervention. 2024 Jan;20(1):32–44.
91. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, Libby P, Thuren T, Glynn RJ, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. The Lancet. 2018 Jan;391(10118):319–28.
92. Broch K, Anstensrud AK, Woxholt S, Sharma K, Tøllefsen IM, Bendz B, et al. Randomized Trial of Interleukin-6 Receptor Inhibition in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2021 Apr;77(15):1845–55.
93. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, Engelmann MDM, Hovingh GK, Ivkovic M, et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. The Lancet. 2021 May;397(10289):2060–9.
94. Abbate A, Trankle CR, Buckley LF, Lipinski MJ, Appleton D, Kadariya D, et al. Interleukin-1 Blockade Inhibits the Acute Inflammatory Response in Patients With ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction. J Am Heart Assoc. 2020 Mar 3;9(5).
95. Ridker PM. From RESCUE to ZEUS: will interleukin-6 inhibition with ziltivekimab prove effective for cardiovascular event reduction? Cardiovasc Res. 2021 Sep 28;117(11):e138–40.
96. Efficacy and Safety of MEDI6570 in Patients with a History of Myocardial Infarction (GOLDILOX) 2023.

Secțiunea 41. Epidemiologia și Evaluarea Obezității

Capitolul 41.1. Tendințe globale și locale

Ionela Mihaela Vladu, Bianca Florentina Pîrvu, Simona Ștefan

41.1.1. Tendințe globale

Obezitatea reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, atât în țările dezvoltate, cât și în cele în curs de dezvoltare, prin frecvența în continuă creștere, ajungând să afecteze toate grupele de vârstă și toate categoriile sociale. În ultimele decenii, a atins proporții epidemice, devenind principala cauză de morbiditate și de mortalitate prematură în lume.[1]

Cu ocazia Zilei Obezității din 4 martie 2025, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) solicită acțiuni urgente pentru a aborda problema tot mai mare a obezității, recunoscută acum ca una dintre cele mai semnificative provocări de sănătate publică ale timpului nostru.[2]

Obezitatea este o boală cronică complexă, care determină alte boli astfel încât luarea de măsuri împotriva obezității va contribui la reducerea poverii globale a altor boli cronice, inclusiv diabetul zaharat, bolile cardiovasculare și cancerul.

Regiunea Mediteranei de Est se confruntă cu o criză a obezității în creștere. Conform datelor OMS, ratele obezității în Regiune au crescut brusc în ultimele decenii. Începând cu 2023, aproximativ 60% dintre adulții din unele țări din Regiune erau supraponderali sau obezi.[3]

Pe lângă faptul că a contribuit la o creștere alarmantă a bolilor cronice netransmisibile, inclusiv diabetul de tip 2, bolile cardiovasculare și anumite tipuri de cancer, obezitatea are impact socio-economic profund. Creșterea ratelor de obezitate afectează în mod disproporționat țările cu venituri mici și medii, unde accesul la alimente sănătoase și accesibile, spații sigure pentru activitate fizică și servicii de asistență medicală este adesea limitat.[4]

OMS răspunde crizei globale a obezității pe mai multe fronturi, inclusiv monitorizând tendințele și prevalența la nivel global, elaborând o gamă largă de ghiduri privind prevenirea și tratamentul și oferind sprijin pentru implementare și recomandări, cum ar fi cele conținute în Raportul comisiei privind eradicarea obezității infantile.[3]

În conformitate cu tema din acest an, OMS continuă să sublinieze importanța unor abordări cuprinzătoare și multisectoriale pentru combaterea obezității. Planul de acțiune global al OMS pentru prevenirea și controlul bolilor netransmisibile 2013-2020, Cadrul de acțiune privind prevenirea obezității și Cadrul de furnizare a serviciilor de sănătate pentru prevenirea și gestionarea obezității oferă ghiduri clare pentru guverne și părți interesate pentru a reduce povara obezității.[3]

Atlasul Mondial al Obezității preconizează că până în 2035, peste 50% din populația globală, aproximativ 4 miliarde de oameni ar putea fi obezi.[2]

Impactul global și povara economică vor fi foarte puternice, deoarece, până în 2035, se estimează că 1 din 5 adulți din întreaga lume va fi afectat de obezitate, iar serviciile de sănătate la nivel global vor necesita 990 de miliarde de dolari americani/an.[2]

Potrivit OMS, în întreaga lume, aproximativ 2,5 miliarde de persoane adulte sunt supraponderale, din care aproximativ un miliard suferă de obezitate.[5]

Datele de prevalență a obezității, furnizate de studii epidemiologice, efectuate pe populații diverse și în perioade de timp diferite, sunt dificil de comparat, având în vedere lipsa unor criterii unitare de definire a acestei boli (în special la copil) și diferențele legate de modul de obținere a parametrilor antropometrici. Prevalența pare a fi subestimată în studiile bazate pe declararea de către subiecți a propriei înălțimi și greutăți corporale, față de cele în care acești parametri sunt măsurați efectiv.[6]

Prevalența obezității diferă, de la o țară la alta, și, în cadrul aceleiași țări, de la o regiune la alta, cu variații în funcție de vârstă, sex, rasă, apartenența etnică și statutul socio-economic.

Prevalența obezității a luat amploare, în ultimele decenii, la nivel mondial, în special în statele dezvoltate din emisfera nordică, precum SUA, Canada și majoritatea țărilor europene, în Asia și în Orientul Mijlociu, Australia și Noua Zeelandă. Singura regiune din lume, în care obezitatea nu este frecventă, rămâne Africa sub-sahariană.[7]

Cercetătorii de la Federația Mondială a Obezității au avertizat că majoritatea țărilor din lume nu au suficiente planuri și politici pentru a face față creșterii nivelului de obezitate.[4]

Atlasul Federației Mondiale a Obezității, publicat de Ziua Mondială a Obezității (4 martie 2025), preconizează că numărul total de adulți care trăiesc cu obezitate va crește cu peste 115% între anii 2010 - 2030, de la 524 de milioane la 1,13 miliarde.[2]

Cele mai recente estimări realizate de NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) privind prevalența supraponderii și obezității la nivel mondial arată tendințe din 1990 până în 2022 (NCD-RisC, 2024). Dacă nu vor exista intervenții semnificative pentru a modifica aceste tendințe, acest trend crescător va continua până în 2030 când se preconizează că 50% dintre adulți, bărbații și femeile vor avea un IMC ridicat. În același an, 17% dintre bărbați și 22% dintre femei vor avea obezitate.[4]

Până în 2030, peste 2,9 miliarde de adulți vor avea probabil un IMC ridicat, 1,1 miliarde de adulți (487 de milioane de bărbați și 643 de milioane de femei) trăiesc în prezent cu obezitate (IMC ≥ 30 kg/m^2). Este de remarcat faptul că numărul adulților care trăiesc cu obezitate grad 2 (IMC ≥ 35 kg/m^2) se va apropia de 0,4 miliarde până în 2030, iar majoritatea vor fi femei. Aceste proiecții au o relevanță specială pentru dezvoltarea resurselor serviciilor de sănătate pentru că 2 din 3 adulți cu IMC ≥ 35 kg/m^2 provin din țări cu venituri medii și mici.[2]

41.1.2. Variațiile geografice ale prevalenței obezității

Potrivit raportărilor OMS, există foarte mare variabilitate a prevalenței obezității între diferitele regiuni de pe glob,[8] de la sub 10%, în China, Japonia, Coreea de Sud și unele state africane, la peste 30%, în SUA și în țările din Orientul Mijlociu, bogate în petrol (Emiratele Arabe Unite, Kuweit), ajungând la peste 70%, în insulele din sudul Pacificului (American Samoa, Tonga, Nauru),[2] unde obezitatea s-a dezvoltat ca o problemă națională majoră, cu debut recent, asociată cu urbanizarea și modificările socio-culturale (Tabelul 41.1.1.).

Tabelul 41.1.1. Exemple de prevalență a obezității la nivel Mondial (conform Atlasului de Obezitate 2025)

Procent	**Țara**	**Prevalența obezitate (%)**
Sub 10%	Franța	9
	China	9
	India	8
	Niger	7
	Japonia	6
	Madagascar	5
	Etiopia	3
	Vietnam	2
30 – 70%	SUA	44
	Kuweit	44
	Emiratele Arabe Unite	35
Peste 70%	American Samoa	77
	Tonga	75
	Nauru	72

Cea mai mare rată a obezității din întreaga lume se înregistrează în American Samoa, insulă din Pacificul de Sud, unde 77% din populație este obeză.[2]

Cea mai mică rată a obezității din întreaga lume este înregistrată în Vietnam, unde populația cu obezitate este 2%.[2]

41.1.3. Variațiile frecvenței obezității în funcție de vârstă și sex

Vârsta reprezintă cel mai important factor care influențează prevalența obezității.[1] Frecvența ei crește paralel cu vârsta, cel puțin până la 50-60 de ani, iar peste 70 de ani, se înregistrează o scădere, atât la bărbați, cât și la femei.[9] Această evoluție se explică prin reducerea progresivă a IMC, simultan cu îmbătrânirea și printr-un exces în mortalitate, asociat cu obezitatea și cu vârsta înaintată.[10]

În țările în curs de dezvoltare, vârful de prevalență se înregistrează la 40-45 de ani, în timp ce în țările dezvoltate din punct de vedere economic, acesta este situat, de obicei, după vârsta de 60 de ani.

În prezent, asistăm la o creștere îngrijorătoare a numărului cazurilor de obezitate în rândul copiilor și adolescenților.[11]

Din 1990 până în prezent, prevalența supraponderii și obezității în rândul copiilor și adolescenților s-a dublat și chiar triplat în unele țări.[12]

În 2022, aproximativ 20% dintre copiii și adolescenții (5-19 ani) din întreaga lume erau supraponderali sau obezi față de doar 8% în 1990. Obezitatea singură a crescut de la 2% la 8%, afectând aproximativ 160 de milioane de tineri.[12]

O analiză publicată în revista Lancet în 2021 a constatat că 174 de milioane de persoane cu vârste cuprinse între 5 și 24 de ani erau obeze până la acel moment.[12]

Se preconizează că, dacă până în 2050 nu se iau măsuri, aproximativ 746 de milioane de copii și adolescenți ar putea fi supraponderali sau obezi.[13]

În ceea ce privește *sexul*, există tendința unei ponderi mai mari a obezității la femei, în timp ce supraponderea este, în general, mai frecventă la bărbați.[14]

41.1.4. Obezitatea în funcție de rasă și etnie

Deosebirile rasiale sunt mai evidente în țările cu o populație heterogenă din punct de vedere etnic (SUA, Marea Britanie).[15]

Obezitatea este mult mai frecventă la anumite grupuri etnice, cum sunt indienii Pima, în Arizona, populația afroamericană și cea hispanică (de origine mexicană sau portoricană), din SUA, locuitorii din insulele Pacificului (Polinezia, Micronezia).[15]

Numeroase studii au arătat diferențele dintre membrii aceluiași grup etnic, care trăiesc în medii diferite. Etnicii japonezi sau chinezi, rezidenți în SUA, au un risc mai mare de apariție a supraponderii și obezității, în comparație atât cu populația albă locală, cât și cu japonezii și chinezii care rămân în țara de origine.[1]

41.1.5. Obezitatea în funcție de locul de reședință și de statutul social

În prezent, obezitatea este considerată o boală a urbanizării, majoritatea studiilor efectuate găsind o prevalență semnificativ mai mare în mediul urban, comparativ cu mediul rural.[1]

În funcție de nivelul educațional, în țările dezvoltate, s-a constatat o frecvență mai mică a obezității la femeile cu un statut socio-economic înalt, față de cele cu un nivel de pregătire și venituri mai scăzute, aspect mai puțin evident la bărbați. Dar există și situația inversă, cum este cazul Indiei, în care prevalența este mult mai mare la femeile cu un statut socio-economic ridicat, față de cea înregistrată la clasele sociale inferioare. Asemenea variații sunt consecința unor atitudini diferite față de această afecțiune. Femeile cu un grad crescut de educație, din țările dezvoltate, sunt conștiente de riscurile asociate, pe când în alte societăți, obezitatea este încă privită ca un simbol al bunăstării.[16]

41.1.6. Tendințe locale - epidemiologia obezității în România

Epidemiologia obezității la adult, în România, este numai parțial cunoscută. Studiile epidemiologice, în țara noastră, au fost inițiate după anii ’60, fiind efectuate pe un număr relativ mic de persoane. În ansamblu, acestea arată o evoluție dinamică și ascendentă.[1]

În absența unor studii epidemiologice la nivel național, mult timp nu s-a cunoscut prevalența supraponderii și a obezității în România.

Primele date au apărut abia după finalizarea studiului PREDATORR (Studiul Național privind Prevalența Diabetului, Prediabetului, Supraponderii, Obezității, Dislipidemiei, Hiperuricemiei și Bolii Cronice de Rinichi), care a reușit să ofere o imagine clară asupra situației acestor afecțiuni în rândul românilor. Studiul transversal (cross-secțional), epidemiologic, de prevalență, s-a derulat pe o perioada de 12 luni (decembrie 2012 – februarie 2014) sub conducerea Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice și a Societății Române de Nefrologie, pe un eșantion reprezentativ de 2728 de subiecți, din 100 de centre din tara.[17]

În anul 2014, prevalența obezității, în populația adultă din România era estimată la 31,9% și a supraponderii la 34,7% conform informațiilor furnizate de studiul PREDATORR (Tabelul 41.1.2.).[17]

Tabelul 41.1.2 Rezultatele Studiului PREDATORR (2013 - 2014)

Parametrii	**Prevalența (%)**
NORMOPONDERE	33,4
SUPRAPONDERE	34,7
OBEZITATE	31,9
SUPRAPONDERE + OBEZITATE COMBINATE	66,6
OBEZITATE ABDOMINALĂ	73,9

În studiul PREDATORR, au existat diferențe notabile în prevalența obezității între femei și bărbați în populația adultă din România cu vârste cuprinse între 20 și 79 de ani (Tabelul 41.1.3.):[17]

Tabelul 41.1.3. Prevalența obezității, supraponderii și a obezității abdominale în funcție de sex

SEX	**OBEZITATE (IMC ≥ 30)**	**SUPRAPONDERE (IMC= 25–29.9)**	**OBEZITATE ABDOMINALĂ (circumferința abdominală)**
Femei	**34,2%**	~30%	**85,4%**
Bărbați	**29,4%**	~40%	**60,5%**

Conform datelor furnizate de studiul PREDATOR, în România, femeile au o prevalență mai mare a obezității în general (34,2% față de 29,4%) în timp ce bărbații au o prevalență mai mare a supraponderii (IMC 25–29,9 kg/m^2), ceea ce a dus la o rată combinată de supraponderalitate plus obezitate oarecum comparabilă între sexe.[18]

Obezitatea abdominală (măsurată prin circumferința taliei) este mult mai răspândită la femei, peste 85%, față de 60,5% la bărbați, un factor de risc semnificativ pentru sindromul metabolic și bolile cardiovasculare [18].

În anul 2025, Societatea Română de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice a luat decizia reluării studiului PREDATORR, astfel încât, până la publicarea rezultatelor acestui studiu național, informațiile cu privire la epidemiologia obezității și supraponderii provin din Atlasul de obezitate, publicat în martie 2025, care estimează supraponderea la 70% și obezitatea la 39% în rândul populației adulte din țara noastră, condiții mai frecvent prezente în rândul femeilor decât în rândul bărbaților.[2]

Bibliografie:

1. Şerban, Viorel. Tratat român de boli metabolice. Ed. BrumaR Timişoara:, 2011, ISBN 978-973-602-554-9, p. 328 – 334

2. World Obesity Atlas 2025 available https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2025
3. World Health Organization (2025). WHO Technical Package to Stop Obesity. Geneva: WHO; 2025. Licence: CC BYNC-SA 3.0 IGO.
4. NICE (2024) Obesity Management (revised August 2024). London: UK National Institute for Health and Care Excellence. https://cks.nice.org.uk/topics/obesity/management/management/
5. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) (2024). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. Lancet. 2024;403(10431):1027-1050. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02750-2. Data available online at https:// ncdrisc.org/.
6. Aronne LJ. Classification of Obesity and Assessment of Obesity-Related Health Risks. Obesity Research 2002; 10: 105S-115S.
7. Caballero B. The global epidemic of obesity: an overview. Epidemiol Rev 2007; 29: 1-5.
8. Stokes A, Ni Y, Preston SH. (2017) Prevalence and Trends in Lifetime Obesity in the U.S., 1988-2014.Am J Prev Med. 2017;53(5):567-575. doi: 10.1016/j.amepre.2017.06.008.
9. Canoy D, Buchan I. Challenges in obesity epidemiology. Obesity Reviews 2007; 8: 1-11.
10. International Association for the Study of obesity. Global prevalence of adult obesity. London, May 2010; 2-43.
11. Sharma AJ, Grummer-Strawn LM, Dalenius K, et al. Obesity prevalence among low-income, preschool-aged children – United States, 1998-2008. Morbidity & Mortality Weekly Report 2009; 58: 769-773.
12. GBD 2021 Adolescent BMI Collaborators. Global, regional, and national prevalence of child and adolescent overweight and obesity, 1990–2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet 2025; 405: 785–812
13. Okunogbe et al. Economic impacts of overweight and obesity. 2nd Edition with Estimates for 161 Countries. World Obesity Federation, 2022.
14. Roman G, Hâncu N. Este obezitatea o problemă în România? Revista medico-chirurgicală a Societăţii de Medici din Iaşi 2003; 107: 12-19.
15. World Health Organization (2024). Physical Activity. [online] World Health Organization. Available at: https://www. who.int/health-topics/physical-activity#tab=tab_1.
16. Stevens J. Ethnic-specific cutpoints for obesity vs. country-specific guidelines for action. Int J Obes Relat Metab Disord, 2003; 27: 287-288.
17. Popa S, Moţa M, Popa A, et al. Prevalence of overweight/obesity, abdominal obesity and metabolic syndrome and atypical cardiometabolic phenotypes in the adult Romanian population: PREDATORR study. J Endocrinol Invest. 2016 Sep;39(9):1045-53. doi: 10.1007/s40618-016-0470-4.
18. Amorin Remus Popa, Ovidiu Fratila, Marius Rus, Raluca Anca Corb Aron, Cosmin Mihai Vesa, Carmen Pantis, Camelia C. Diaconu, Ovidiu Bratu, Simona Bungau, Sebastian Nemeth. Risk factors for adiposity in the urban population and influence on the prevalence of overweight and obesity. Experimental And Therapeutic Medicine 2020: 129-133

Capitolul 41.2. Etiopatogenia obezității

Diana Clenciu, Ioana Bujdei Tebeică, Anca Pantea Stoian

Greutatea și compoziția corporală sunt reglate de două elemente:

1. *Comportamentul alimentar* (aportul de alimente), coordonat de componente psihice, endocrine și nervoase, care influențează acest aport;
2. *Consumul de energie* care include componente importante:

- rata metabolismului bazal sau de repaus;
- costul energetic al metabolizării și stocării produselor alimentare;
- costul exercițiului fizic;
- termogeneza adaptativă, care variază în răspuns la aportul caloric cronic (crește paralel cu aportul de energie). [1]

Obezitatea este o afecțiune complexă, multifactorială, care rezultă din interacțiunea următorilor factori:

41.2.1. Factorii genetici

Ereditatea poate explica numai aproximativ 40 - 70% din variația masei corporale. Studiile asupra gemenilor, ca și cele asupra unor familii sau a copiilor adoptați au stabilit că obezitatea are o componentă ereditară puternică, riscul pentru această boală fiind crescut atunci când o persoană are rude obeze.

Obezitate poligenică - cea mai frecventă formă de obezitate și este rezultatul efectului mai multor gene combinate (Gena leptinei (gena ob), Gena care codează insulina, gena FTO (fat mass and obesity-associated) este asociată cu o creștere a IMC) cu factori de mediu.

Obezitate monogenică – include forme de obezitate rare și foarte severe, începând, de regulă, din copilărie. De exemplu, mutațiile în genele umane care codifică leptina, receptorul pentru leptină (LEPR), POMC și MC4R au fost asociate obezității morbide cu debut juvenil. Până în prezent, au fost identificate 176 de cazuri de obezitate umană, ca urmare a mutațiilor unei singure gene.

41.2.2. Factorii de mediu și de stilul de viață

41.2.2.1. Comportamentul alimentar nesănătos

În țările în curs de occidentalizare au avut loc, în ultimii 50 de ani, schimbări profunde în dietă, implicând în special consumul exagerat de alimente astfel:

- Mărimea exagerată a porțiilor;
- Alimentele cu densitate energetică crescută (bogate în grăsimi);
- Alimentele cu indice glicemic crescut;
- Băuturile îndulcite;
- Zahărul și dulciurile cu zahăr;
- Alimentele de tip fast food;
- Gustările mai frecvente dintre mese;
- Accesibilitatea crescută la alimente, mai ales la cele cu prețuri scăzute;
- Gustul atrăgător al alimentelor;
- Varietatea de sortimente alimentare.

Studiile arată că astfel de alimente, în special cele bogate în grăsimi, induc o senzație de sațietate mai mică decât consumul de carbohidrați complecși, ceea ce conduce la fenomenul de supraalimentare pasivă.

Obiceiuri alimentare cu rol negativ, precum orarul neregulat și scurtarea meselor, ori creșterea numărului de gustări, pot interveni, de asemenea, în apariția obezității, deși magnitudinea contribuției acestor modificări ale obiceiurilor alimentare rămâne, încă, greu de cuantificat.

41.2.2.2. Consumul de alcool

Alcoolul conține calorii și poate contribui la creșterea în greutate, mai ales la tipul de obezitate androgenă.

41.2.2.3. Inactivitatea fizică

Stilul de viață sedentar reduce cheltuielile energetice. Mersul cu mașina și modalități sedentare de petrecere a timpului liber (televiziune, jocuri pe calculator) sunt implicate în creșterea prevalenței obezității.

Sedentarismul – ”boala modernității” poate fi:

- habitual (indus de lipsa unei culturi sportive si de progresul tehnologic);
- forțat (datorat unor accidente, handicapuri fizice, imobilizare postoperatorie etc.).

41.2.2.4. Urbanizarea - disponibilitatea fast-food-ului, lipsa spațiilor verzi și dependența de transportul cu motor.

41.2.2.5. Statutul socioeconomic

Veniturile și nivelurile scăzute de educație sunt asociate cu rate mai mari de obezitate din cauza accesului limitat la alimente sănătoase și absența exercițiului fizic.

41.2.2.6. Expunerea la multe substanțe chimice de mediu

Poate determina creșteri în greutate: insecticide organoclorurate (DDT, endrin, lindan și hexaclorbenzenul, organofosfaţii, carbamaţii); produse ignifuge: bifenilii policloruraţi; bifenilii polibromuraţi; metale grele (cadmiu, plumb și arsenic); solvenți. Creșterea în greutate, asociată cu aceste substanțe chimice, tinde să apară la niveluri scăzute de expunere, nu la dozele mari, la care apare toxicitatea. Mecanismele, prin care aceste substanțe chimice pot induce îngrășare, nu sunt cunoscute, dar se pare că implică modificarea funcției tiroidiene și/sau a homeostaziei energetice.

41.2.3. Reglarea neuroendocrină și hormonală

Obezitatea se dezvoltă la un individ atunci când aportul energetic depășește cheltuielile energetice pe o perioadă prelungită, iar excesul este stocat sub formă de trigliceride, predominant în țesutul adipos.

Căile de control pentru aportul alimentar și cheltuielile energetice în timpul meselor, precum și între mese, includ mecanisme pe termen scurt care operează de la nivelul tractului gastrointestinal la nivelul sistemului nervos central, precum și semnale pe termen lung care reglează „punctul de referință” pentru greutatea corporală, care sunt dominate de leptină, un hormon anorexigen, derivat din adipocite.[2]

Aceste căi converg în sistemul nervos central, în special în hipotalamus, locul tradițional al așa zișilor centri ai „foamei” și ai „sațietății”, sediul principal al sintezei neuropeptidelor orexigene tip NP*Y*

Nucleul arcuat (ARC) și *nucleul paraventricular (PVN*) din hipotalamus joacă un rol vital în controlul aportului alimentar, al cheltuielilor energetice și al altor aspecte ale metabolismului.[3]

Nucleul arcuat (ARC) integrează semnalele statusului nutrițional și influențează homeostazia energetică, prin:

- activarea acelor neuroni, care coexprimă neuropeptidul Y (NP*Y)* și agouti-related peptid (AGRP), crește consumul de alimente, scade consumul de energie și mărește adipozitatea organismului;

- activarea neuronilor, care exprimă pro-opiomelanocortina (POMC) și hormonul stimulator al melanocitelor α (α-MSH), reduce aportul de alimente și greutatea corpului și sporește cheltuielile de energie.

Nucleul paraventricular (PVN) răspunde la aproape toate semnalele orexigene și anorexigene cunoscute. Administrarea, în PVN, de agoniști melanocortinici sau de leptină reduce puternic ingestia de alimente, pe când antagoniștii o stimulează.

Sistemul nervos, sistemul gastrointestinal, inclusiv ficatul și pancreasul, și adipocitul sunt implicate în reglarea cheltuielilor și aportului energetic.[4]

Adipocitele sunt celule extrem de diferențiate cu 3 roluri: stocare, eliberare de energie și endocrin/metabolic. Adipocitele își pot schimba diametrul de 20 de ori și volumul de 1000 de ori. Fiecare adipocit este capabil să stocheze un volum maxim de 1,2 g de trigliceride. Două enzime, lipoproteinlipaza (LPL) și proteina stimulatoare de acilare (ASP), ambele activate prin acțiunea insulinei și chilomicronilor, participă la acest proces, numit esterificare. [5]

Totuși, descoperirea leptinei și a genelor care reglează producția acesteia în adipocite a provocat o revoluție în înțelegerea reglării aportului și a cheltuielilor alimentare și, prin urmare, în studiul obezității.

Leptina este produsul genei ob, la om, situată în cromozomul 7q 31.3,51 are 650 kb și este formată din trei exoni separate la rândul lor de doi introni. Exonii 2 și 3 poartă regiunea care codifică pentru sinteza leptinei.[6] Prin intermediul acestui hormon, hipotalamusul exercită un efect de control al homeostaziei energetice în organism, modulând aportul și contracarând un potențial bilanț energetic pozitiv.[7]

Pentru aceasta, leptina induce activarea sistemelor efectoare catabolice. Aceste sisteme scad adipozitatea prin inhibarea apetitului (efect anorexigenic), stimulând astfel cheltuielile energetice și dezactivând sistemele efectoare anabolice, al căror scop este de a crește adipozitatea corporală (prin creșterea apetitului), promovând astfel lipoliza țesutului adipos.[8]

Leptina își exercită acțiunea anorexigenică prin intermediul receptorului său, situat în neuronii nucleului infundibular al hipotalamusului. Activarea receptorului de leptină va declanșa un cadru complex de mecanisme. Acestea includ o secreție scăzută de neuropeptidă Y, cel mai puternic stimul endogen al apetitului.[9] În al doilea rând, și în paralel, va avea loc o scădere a secreției AGRP. Această proteină este un antagonist al receptorilor de melanocortină 1 și 4, care sunt la rândul lor regulatori ai apetitului.[9]

Leptina, prin intermediul hipotalamusului, utilizează sistemul nervos simpatic pentru a stimula eliberarea hormonului stimulator tiroidian.[10] În plus, receptorii noradrenergici modulează, de asemenea, greutatea corporală prin intermediul leptinei, stimulând receptorii alfa-1 și beta-3, reducând aportul și crescând cheltuielile energetice.[11]

Sistemul nervos parasimpatic eferent modulează metabolismul hepatic, secreția de insulină și golirea gastrică, participând astfel la controlul și reglarea greutății corporale.

Stimulii olfactivi și gustativi cauzați de alimente participă, de asemenea, la reglarea aportului. Acești stimuli reprezintă semnale periferice care, la rândul lor, vor fi integrate și procesate în sistemul nervos, eliberând neurotransmițători care vor modula aportul. Cel mai studiat dintre acești neurotransmițători este *serotonina*. Receptorii serotoninei reglează cantitatea de alimente ingerate și selecția macronutrienților. Stimularea receptorilor la nivel hipotalamic scade aportul general și, în special, aportul de grăsimi.[12]

Hormonul stimulator al melanocitelor (MSH) este o peptidă anorexigenică strâns implicată în reglarea aportului alimentar. Aceasta este sintetizată în nucleul arcuat, din care este distribuită pe scară largă de sistemul nervos central, în special la nucleul paraventricular. Administrarea de -MSH în sistemul ventricular al creierului provoacă scăderea apetitului și creșterea termogenezei.59 Hormonul

acționează în creier prin interacțiunea cu receptorii de tip 3 și 4 (MC3 și MC4). Efectele sale la om sunt din ce în ce mai cunoscute și ar putea fi unul dintre elementele cheie pentru tratamentul obezității.[13]

O altă biomoleculă implicată în modularea aportului alimentar este **neuropeptida Y**, a cărei funcție principală este de a crește aportul alimentar. Neuropeptida Y este cel mai puternic neurotransmițător cu acțiune anabolică.[14]

Peptidele intestinale au, de asemenea, o acțiune modulatoare a aportului alimentar. Astfel, peptide precum colecistokinina, peptida de eliberare a gastrinei și bombesina reduc aportul alimentar.

Insulina are, la rândul ei, un efect anabolic, promovând absorbția glucozei și acumularea lipidelor în țesuturi.[15]

Grelina, descoperită de Kojima (1999),[16] a fost prima peptidă despre care s-a raportat că are un efect orexigenic. Grelina acționează în hipotalamus prin trei căi: prima, prin accesarea nucleului arcuat prin fluxul sanguin prin traversarea barierei hematoencefalice. O a doua cale constă în aferențele vagale care călătoresc în nervul vag din stomac la hipotalamus. În cele din urmă, grelina este și ea sintetizată în hipotalamus.[17] Alte studii au demonstrat că nivelurile plasmatice de grelină cresc în timpul perioadelor de bilanț energetic negativ, adică în condiții de repaus alimentar, și ulterior se normalizează atunci când se ingerează alimente.[18]

Alte peptide gastrointestinale implicate în procesul de sațietate includ **polipeptida insulinotropă dependentă de glucoză (GIP)**, care este capabilă să inducă secreția de insulină dacă apar niveluri ridicate de glucoză din sânge.[19] Șoarecii cu deficit de receptor GIP au dezvoltat un fenotip rezistent la obezitatea indusă de dietă, ceea ce sugerează că GIP ar putea fi implicat în patogeneza obezității centrale.[20]

Secreția **peptidei-1 asemănătoare glucagonului (GLP-1)** de către celulele L intestinale, în principal în ileon și colon, are loc după aportul de nutrienți (carbohidrați și acizi grași) și proporțional cu conținutul caloric. Näslund și colab. [21] au arătat că, la pacienții obezi, administrarea subcutanată de GLP-1 înainte de fiecare masă timp de cinci zile a redus aportul alimentar cu până la 15%, provocând o pierdere în greutate de 0,5 kg.

O mențiune finală trebuie făcută a **peptidei YY (PYY)**, un membru al familiei polipeptidelor pancreatice (PP). Nu numai că aceasta este sintetizată de celulele L din tractul gastrointestinal distal (colon și rect), dar este prezentă și în stomac, pancreas și în unele regiuni ale sistemului nervos central.[22]

PYY este secretat în funcție de aportul caloric, lipidele fiind responsabile în principal pentru secreția sa.68 În condiții de repaus alimentar, nivelurile plasmatice de PYY sunt scăzute, dar cresc în 15-30 de minute de la începerea aportului.[23] Secreția și eliberarea de PYY în sânge permit absorbția nutrienților prin întârzierea golirii gastrice și a tranzitului intestinal.[23]

Glucagonul este un alt hormon sintetizat de pancreas și, de asemenea, implicat în reglarea aportului alimentar.

Funcția principală a glucagonului este de a stimula descompunerea glicogenului și începerea gluconeogenezei, promovând astfel catabolismul. Din punct de vedere exocrin, pancreasul sintetizează enterostatină (peptidă de activare a procolipazei pancreatice), al cărei rol este de a reduce aportul de grăsimi și de a provoca sățietate.[24]

În ceea ce privește sistemele eferente de control al greutății corporale, trebuie subliniată semnificația și participarea sistemelor endocrin și neurovegetativ.

Sistemul endocrin este reprezentat de hormonii de creștere, tiroidieni și gonadali, glucocorticoizi și insulină.[25] În timpul dezvoltării, hormonii de creștere și tiroidieni lucrează împreună pentru a crește. Odată ajuns în sânge, hormonul de creștere stimulează ficatul să producă un alt hormon, factorul de creștere asemănător insulinei-1 (IGF-1), care joacă un rol cheie în creșterea în timpul copilăriei. Hormonii tiroidieni acționează prin creșterea sintezei proteinelor în toate țesuturile corpului.[26]

Steroizii gonadali încep să acționeze în timpul dezvoltării pubertale. Astfel, testosteronul crește greutatea corporală slabă în comparație cu grăsimea, în timp ce estrogenii au efectul opus. Nivelurile de testosteron scad la bărbați odată cu vârsta, ceea ce determină creșteri ale grăsimii viscerale și totale și o scădere a greutății corporale slabe.[27] Glucocorticoizii suprarenali au o acțiune semnificativă în controlul neuroendocrin al aportului alimentar și al cheltuielilor energetice.[28]

În cele din urmă, *sistemul neurovegetativ* reprezintă ultima verigă din lanțul de procese și biomolecule responsabile de controlul greutății corporale. Acțiunea sa principală este reglarea secreției de hormoni și a termogenezei.[28]

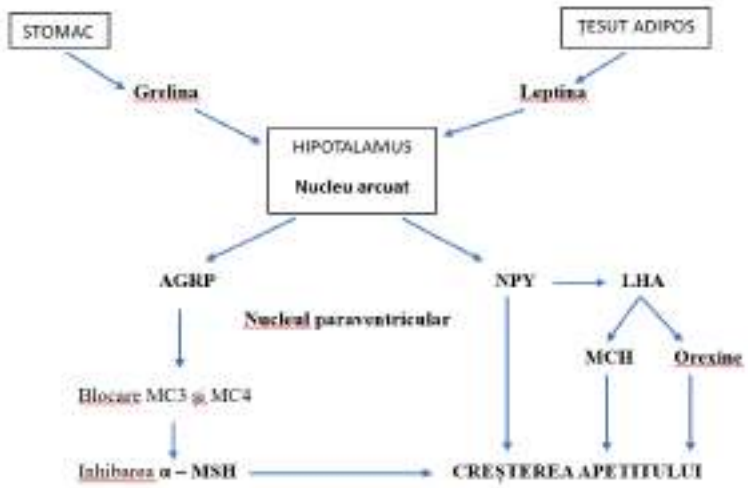


Figura 41.2.1**.** Mecanismele orexigene, biomoleculele principale și structurile sistemului nervos implicate în reglarea apetitului

LHA, zona hipotalamică laterală; AGRP, agouti related peptid; MCH, hormon de concentrare a melanocitelor; MC, receptori MSH; MSH, hormon stimulator al melanocitelor; NPY, neuropeptidă Y; PVN, nucleu paraventricular. *Adaptat după: Tébar și colab. (2003).* [29]

Reglatorii periferici ai foamei/aportului nutritiv sunt hormoni exprimați de adipocite (adipokine) sau secretați de tractul gastro-entero-pancreatic sau de alte glande (cortizol, hormoni tiroidieni), care ajung la creier trecând bariera hemato-encefalică și influențând comportamentul (Tabelul 41.2.1.).

Tabelul 41.2.1. Reglatorii periferici ai foamei/aportului nutritiv

ADIPOKINE	• Leptina • Adiponectina • Interleukina 6
HORMONII PANCREATICI	• Insulina • Polipeptidul pancreatic (PP) • Amilina
HORMONII INTESTINALI	• Peptidul YY produs în celulele L ale ileonului distal și colonului, eliberat în perioadele postprandiale mai ales după aport de grăsimi • Grelina – hormon orexigen cu originea în celulele oxintice ale zonei fundice a stomacului, în duoden, în ileon, cec și colon • Glucagon like peptid 1 (GLP-1) secretat de celulele L intestinale • Oxintomodulina eliberată de celulele L intestinale • Colecistokinina • Bombesina
ALȚI HORMONI	• Hormonii corticosuprarenalieni (glucocorticoizii) • Hormonii tiroidieni

Bariera hemato-encefalică, cu un rol important în funcționarea creierului, este complet deschisă doar pentru hormonii liposolubili (precum cortizolul și hormonii steroizi) și este restrictivă pentru hormonii peptidici, cum sunt cei produși de adipocite (leptina și alte adipokine) sau de tractul gastro-entero-pancreatic (incretinele).

41.2.4. Microbiota intestinală

Tractul intestinal uman conține o mare varietate de microorganisme, printre care bacteriile sunt preponderente și participă la metabolismul general și la transformarea alimentelor în nutrimente și energie. Compoziția finală a florei este influențată de genotipul gazdei, de istoricul colonizării și de un ansamblu de factori de mediu.[30]

Diferențele în compoziția microbiană intestinală pot influența extragerea energiei din alimente și depozitarea grăsimilor.[31]

Persoanele cu obezitate au adesea un raport diferit de Firmicutes la Bacteroidetes în comparație cu persoanele slabe.[32]

Flora microbiană ar avea, de asemenea, o acțiune directă asupra creșterii producției hepatice de glucoză și de triacilglicerol. La oamenii obezi, numărul de Bacteroidetes tinde să scadă și cel de Firmicutes să sporească, în comparație cu subiecții normoponderali, pe când, în timpul unei diete hipocalorice și hipolipidice, se produce o creștere a Bacteroidetes și o diminuare a Firmicutes. Ipoteza care explică aceste modificări este că flora intestinală ar fi responsabilă de o creștere a endotoxemiei, ca răspuns la o alimentație bogată în grăsimi, ceea ce ar fi suficient pentru declanșarea obezității.[33]

41.2.5. Factori psihologici și comportamentali

Alimentația emoțională, tulburările de comportament alimentar (bulimia nervoasă), depresia, stresul și tiparele de somn nesănătoase pot contribui la supraalimentare și creștere în greutate.

Comportamentele adictive față de alimente (în special alimentele hiperpalatabile) joacă, de asemenea, un rol.

Anumite medicamente pot provoca creștere în greutate ca efect secundar (Tabelul 41.2.2.). Mai multe medicamente (în special cele care acționează central, ca anticonvulsivantele și agenții neuroleptici) promovează creșterea în greutate.

Mecanismele lor obezogene depind de agentul în cauză și nu sunt bine descifrate. Ele pot implica atât căi nervoase centrale, crescând apetitul (neurolepticele), cât și efecte periferice metabolice (medicamente hipoglicemiante orale și inhibitori de protează). Pacienții, cărora li se indică astfel de medicamente, trebuie să fie informați cu privire la acest efect secundar, măsurile dietetice fiind necesare pentru a preveni creșterea în greutate.

Tabelul 41.2.2. Medicamente asociate cu creștere în greutate [1]

Clasa	Exemple
Anticonvulsivante	Gabapentin, Valproat de sodiu
Antidepresive	Mirtazapina, Amitriptilina, Citalopram
Antipsihotice	Risperidonă, Olanzapina, Clorpromazină, Clozepină
B - blocante	Atenolol
Corticosteroizi	Dexametazonă, Prednisolon
Hipoglicemiante orale	Glibenclamid, Gliclazid, Repaglinid, Pioglitazona
Insulina	Toate formele
Steroizi sexuali	Contraceptive orale combinate, Progesteron, Medroxiprogesteron acetat

Inhibitori de protează	Indinavir, Ritonavir

41.2.6. Tulburările endocrine (cauze secundare)

Pot favoriza creșterea în greutate, dar reprezintă un procent mic de cazuri:

- *Sindromul Cushing*, o condiție rară, trebuie, totuși, luat în considerare, atunci când sunt evaluați pacienții obezi;
- Adulții cu *deficit de hormon de creștere* prezintă sporirea masei grase și reducerea masei slabe, tulburări care pot fi corectate prin tratamentul de substituție (cu hormon de creștere);
- Obezitatea este, adesea, o caracteristică a *sindromului de ovar polichistic*, dar nu o consecință a acestuia;
- *Hipotiroidismul* poate favoriza obezitatea, deși nu este o cauză a acesteia. Creșterea IMC este determinată de infiltrarea cu mucopolizaharide, nu de adipocite;
- Hiperfagia, cu pierdere în greutate, este, de regulă, observată în *tireotoxicoză*, *feocromocitom* sau *diabet zaharat* slab controlat.[1]

41.2.7. Alți factori

- Greutatea mică la naștere și ipoteza genotipului și fenotipului „econom” („thrifty”)

Încă din anii ’60, Neel a emis ipoteza că, în unele populații primitive, s-au selectat gene „thrifty” (thrifty = econom, cumpătat), care le-au permis să se adapteze și să supraviețuiască perioadelor alternative de foamete și de supraalimentare, asociate cu efort fizic crescut (în perioadele de urmărire a prăzii). În condițiile moderne de viață, obezogenice, aceste populații posedă un risc de a dezvolta boli metabolice (obezitate, diabet zaharat tip 2) și cardiovasculare.[1]

Hales și Barker au extins ipoteza fenotipului „econom”, sugerând că nutriția intrauterină insuficientă a fătului produce un „fenotip de supraviețuire” (o asociere între dezvoltarea fetală deficitară și creșterea rezistenței la insulină), care ar favoriza supraviețuirea, într-un mediu nutrițional deficitar postnatal, dar ar determina un risc mărit pentru diabet zaharat tip 2 și pentru sindrom metabolic, mai târziu, în cursul vieții, în condiții de nutriție mai bogată decât cea „prezisă” prenatal. Această ipoteză a dus la dezvoltarea teoriei „originii fetale a bolii adultului”.[1]

Numeroase studii epidemiologice au arătat că greutatea mică la naștere se asociază, într-adevăr, cu apariția tardivă a următoarelor condiții patologice și boli: sindromul metabolic, obezitatea viscerală, hipertensiunea arterială, boala coronariană, dislipidemia, toleranța alterată la glucoză, diabetul zaharat tip 2, sindromul de ovar polichistic etc.[1]

Astfel, postnatal, un fenotip „econom” se caracterizează printr-o sensibilitate crescută a țesuturilor periferice față de hormoni metabolici (insulina și glucocorticoizii), ceea ce mărește rata de supraviețuire și accentuează dezvoltarea în lungime, ca și depozitarea energiei. La copiii cu greutate mică la naștere, grăsimea viscerală este proporțional mai bogată, comparativ cu nou-născuții normoponderali. Dacă, postnatal, accesul la nutrimente este mai mare decât cel prezis prenatal, dezvoltarea va fi accelerată și va accentua depunerea grăsimii centrale, chiar la normoponderali, ceea ce induce rezistența la insulină în viața adultă, în special la subiecții care au avut o creștere compensatorie rapidă în copilărie.[1]

- Greutatea crescută la naștere

Greutatea crescută la naștere, obezitatea mamei sau o dietă maternă bogată în grăsimi pot favoriza dezvoltarea obezității.[1]

Nou-născuții mamelor cu diabet zaharat gestațional sunt mai frecvent macrosomi la naștere, ca urmare a hiperinsulinismului fetal, secundar hiperglicemiei materne (cu circa 30% mai grei decât normalul) și au mai frecvent toleranță alterată la glucoză încă din perioada copilăriei, comparativ cu grupul copiilor din mame fără diabet gestațional. Astfel, apare un cerc vicios, în care mamele diabetice

nasc copii predispuși spre obezitate, dintre care fetițele devin femei obeze, care vor dezvolta, la rândul lor, mai frecvent, diabet gestațional și vor naște copii cu greutate mare.[1]

În concluzie, modificări ale mediului intrauterin pot determina modificări adaptative multiple, inclusiv metabolice, capabile să crească riscul de obezitate și de sindrom metabolic, în condițiile moderne de viaţă.[1]

- Obezitatea la vârsta copilăriei

Excesul de greutate și obezitatea sunt tot mai frecvente la copii, din cauza creșterii consumului de alimente bogate în energie și a scăderii activității fizice. Copiii obezi au o mare probabilitate de a deveni adulți obezi (dar majoritatea adulților obezi nu au fost copii obezi) și, astfel, un risc mai mare pentru comorbidități (diabet zaharat tip 2, boli cardiovasculare). Riscul de a deveni un adult obez crește cu vârsta și cu severitatea obezității în copilărie.[34]

Persoanele care au fost obeze la vârsta de 1-2 ani și au părinți slabi posedă un risc minim de obezitate la vârsta adultă. În schimb, riscul crește, la 50%, pentru persoanele care au devenit obeze după vârsta de 6 ani, și la 79%, pentru subiecții obezi la 10-14 ani, dar care au și un părinte obez. În studii efectuate pe populația română de vârstă școlară, s-a arătat că prevalența maximă a obezității a fost la grupa 6-10 ani (13% obezitate și 15% suprapondere).[35]

Bibliografie:

1. Şerban, Viorel. Tratat român de boli metabolice. Ed. BrumaR Timişoara:, Volum 2, 2011, ISBN 978-973-602-554-9, p. 339 – 362
2. Farooqi SF. Defining the neural basis of appetite and obesity: from genes to behaviour. Clin Med. 2014;14(3):286–9.
3. Yancy Jr WS, Wang C-C, Maciejewski ML. Trends in energy and macronutrient intakes by weight status over four decades. Public Health Nutr. 2014;17((2):256–65.
4. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. N Engl J Med. 2009;360:1509-17.
5. López-Jaramillo P, Pradilla LP, Bracho Y, Grupo Vilano Bucaramanga. The role of adipocytes in metabolic syndrome inflammation. Acta Med Colomb. 2005;30:137-40.
6. Könner AC, Klöckener T, Brüning JC. Control of energy homeostasis by insulin and leptin: targeting the arcuate nucleus and beyond. Physiol Behav. 2009;97:632-8.
7. Coll AP, Farooqui S, O'Rahilly S. The hormonal control of food intake. Cell. 2007;129:251-62.
8. Robertson SA, Leinninger GM, Myers MG. Molecular and neural mediators of leptin action. Physiol Behav. 2008;94:637-42.
9. Marshall S. Role of Insuline, adipocyte hormones, and nutrientsensing pathways in regulating fuel metabolism and energy homeostasis: a nutritional perspective of diabetes, obesity, cancer. Scistke. 2006;1:1-10.
10. Saper CB, Chou TC, Elmquist JK. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. Neuron. 2002;36:199-211.
11. Tong Q, Ye CP, Jones JE, Elmquist JK, Lowell BB. Synaptic release of GABA by AgRP neurons is required for normal regulation of energy balance. Nat Neurosci. 2008;11:998-1000.
12. Yadav VK, Oury F, Tanaka KF, Thomas T, Wang Y, Cremers S, et al. Leptin-dependent serotonin control of appetite: temporal specificity, transcriptional regulation, and therapeutic implications. J Exp Med. 2011;208:41-52.
13. Wren AM, Bloom SR. How appetite is controlled. Curr Opin Endocrinol. 2002;9:145-51.
14. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. J Clin Invest. 2007;117:13-23.

15. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. JAMA. 1999;282:1568-75.
16. Kojima M. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature. 1999;402:656-60.
17. Pusztai P. Ghrelin: a new peptide regulating the neurohormonal system, energy homeostasis and glucose metabolism. Diabetes Metab Res Rev. 2008;24:343-52.
18. Huda MSB. Gut peptides and the regulation of appetite. The International for the Study of Obesity. Obes Rev. 2006;7:163-82.
19. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology. 2007;132:2131-57.
20. Álvarez M, González LC, Gil M, Fontans S, Romaní M, Vigo E, et al. Las hormonas gastrointestinales en el control de la ingesta de alimentos. Endocrinol Nutr. 2009;56:317-30.
21. Näslund E, King N, Mansten S, Adner N, Holst JJ, Gutniak M, et al. Prandial subcutaneous injections of glucagon-like peptide-1 cause weight loss in obese human subjects. Br J Nutr. 2004;91:439-46.
22. Essah PA, Levy JR, Sistrun SN, Kelly SM, Nestler JE. Effect of macronutrient composition on postprandial peptide YY levels. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:4052-5.
23. Arsenijevic D, Gallmann E, Moses W, Lutz T, Erlanson-Albertsson C, Langhans W. Enterostatin decreases postprandial pancreatic UCP2 mRNA levels and increases plasma insulin and amylin. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005;289:40-5.
24. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T. Functional brown adipose tissue in healthy adults. N Engl J Med. 2009;360:1518-25.
25. Schwartz MW, Woods SC, Porte DJ, Seely RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. Nature. 2000;404:661-9.
26. E. González Jiménez 72. Vermeulen A, Goemaere S, Kaufman JM. Testosterone, body composition and aging. J Endocrinol Invest. 1999;22: 110-6.
27. Couillard C, Gagnon J, Bergeron J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, et al. Contribution of body fatness and adipose tissue distribution to the age variation in plasma steroid hormone concentrations in men: the HERITAGE family study. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:1026-31.
28. Emilio González Jiménez. Obesity: Etiologic and pathophysiological analysis. Endocrinol Nutr. 2013;60(1):17-24
29. Tébar FJ, Garaulet M, García MD. Regulación del apetito: nuevos conceptos. Rev Esp Obes. 2003;1:13-20.
30. Tehrani AB, Nezami BG, Gewirtz A, Srinivasan S. Obesity and its associated disease: a role for microbiota? Neurogastroenterol Motil. 2012, 20
31. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. Diabetes. 2008;57:1470-81.
32. Sato M, Uzu K, Yoshida T, Hamad EM, Kawakami H, Matsuyama H, et al. Effects of milk fermented by *Lactobacillus gasseri* SBT2055 on adipocyte size in rats. Br J Nutr. 2008;99:1013-7.
33. Ma X, Hua J, Li Z. Probiotics improve high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance by increasing hepatic NKT cells. J Hepatol. 2008;49:821-30.
34. Cavadini C, Siega-Riz AM, Popkin BM. US adolescent food intake trends from 1965 to 1996. Arch Dis Child. 2000;83:18-24.
35. Skinner JD, Carruth BR, Moran J. Fruit juice intake is not related to children's growth. Pediatrics. 1999;103:58-64.

Capitolul 41.3. Clasificarea obezității

Diana Clenciu, Theodora Claudia Gheonea, Ionela Mihaela Vladu

Obezitatea poate fi clasificată din mai multe puncte de vedere, cele mai cunoscute fiind clasificarea etiopatogenică, clinică, histopatologică și din punct de vedere a severității [1].

41.3.1. Clasificarea etiopatogenică obezității

1. **Obezitatea primară**, cea mai frecvent întâlnită (95% cazuri), este rezultatul unei balanțe energetice pozitive (dezechilibrul între aportul și consumul energetic, printr-un aport caloric excesiv și/sau prin reducerea activității fizice).[2]

Este acea categorie de obezitate care rămâne după excluderea cauzelor secundare și particulare de obezitate.

Obezitatea primară cuprinde 2 subtipuri [2]:

- familial, cu comportament alimentar abuziv (hiperfagie);
- non-familial:
- cu sedentarism;
- cu mecanisme asociate: hiperfagie și sedentarism;
- fără cauză aparentă (cu normofagie, fără sedentarism).

2. **Obezitatea secundară** (Tabelul 41.3.1.)

Tabelul 41.3.1. Cauze sau condiții ale obezității secundare[2]

Cauze endocrine	• Sindrom Cushing (obezitate centrală, diabet zaharat secundar, hipertensiune arterială); • Hipotiroidism, prin scăderea ratei metabolismului bazal; • Sindrom de ovar polichistic (asociat, frecvent, cu obezitate, insulinorezistență, hiperinsulinism); • Hipogonadism, la bărbați; • Insulinom; • Deficiență de hormon de creștere.
Origine hipotalamică	Determinată de: • tumori; • inflamații; • leziuni vasculare ce implică ariile hipotalamice de control al apetitului.
Asociată bolilor genetice	Sindroame: Lawrence-Moon-Biedl, Morgagni-Stewart-Morel, Prader-Willi, Alström, Bardet-Biedl, Cohen, Angelman
Prin tulburări de comportament alimentar de origine psihică	• Bulimie; • Boala supraalimentației (binge eating disorder)

Indusă de medicamente	• Antipsihotice: olanzapină, clozapina, ris-peridonă, clorpromazină, tioridazină, promazină, haloperidol; • Antidepresive: inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ciproheptadină), antidepresive triciclice (amitriptilină, imipramină, doxepin); • Litiu; • Antiepileptice: valproat, gabapentin, carbamazepin, vigabatrin; • Antidiabetice: insulină, derivați de sulfoniluree; • Contraceptive orale, progestative; • Glucocorticoizi; • Antihistaminice; • α blocante, β blocante.

41.3.2. Clasificarea clinică a obezităţii

În funcție de distribuția țesutului adipos se disting 2 forme de obezitate:[1]

- *obezitatea abdominală* (androidă, centrală) cu două componente: viscerală și subcutanată;
- *obezitatea gluteofemurală* (ginoidă).

Diferențierea între cele două tipuri se poate doar prin tehnici imagistice și este importantă, deoarece țesutul adipos visceral este sediul predominant al factorilor de insulinorezistență. Ambele pot fi întâlnite atât la bărbați, cât și la femei.[2]

Tipul android este cel mai frecvent întâlnit, indiferent de sex.

41.3.2.1. Obezitatea de tip android (abdominal)

Țesutul adipos se acumulează predominant în jumătatea superioară a corpului, apare la subiecții cu schelet și cu musculatură mai dezvoltate, la care diametrul biacromial este mai mare decât cel bitrohanterian (Tabel 41.3.2.).[3]

Persoanele cu obezitate androidă prezintă hiperinsulinism și asociază frecvent DZ, dislipidemie, hiperuricemie, hipertensiune arterială.

Din punct de vedere histologic, obezitatea androidă este, de regulă, hipertrofică, iar tratamentul oferă rezultate mai bune.[2]

Componenta viscerală a ţesutului gras este localizată în cavitatea abdominală, în profunzime față de mușchii abdominali, în marele (gastro-colic) și micul (gastro-hepatic) epiplon, în mezenter și, în cantitate mică, retroperitoneal.[2]

Componenta subcutanată este situată, preponderent, tot în zona abdominală (imediat sub tegument, deasupra musculaturii abdominale).[2]

Această apreciere a dispoziției țesutului adipos abdominal este foarte importantă, pentru că excesul țesutului adipos visceral reprezintă un factor de risc independent pentru bolile asociate, în special cele cardiovasculare.[2]

O posibilă explicație a diferențelor dintre țesutul adipos visceral și cel subcutanat ar putea fi modul diferit de eliberare a acizilor grași liberi (AGL):

- din țesutul adipos visceral, AGL ajung direct la ficat, prin circulația splanhnică, exercitându-și, în mod mai accentuat, efectele nocive;
- din țesutul adipos subcutanat, AGL intră în circulația sistemică și, astfel sunt mai atenuate efectele asupra metabolismului ficatului.[2]

Tabel 41.3.2. Obezitatea androidă/Obezitatea ginoidă – caracteristici antropometrice[4]

Parametri	Obezitatea androidă (de tip abdominal)		Obezitatea ginoidă (de tip gluteo-femural)	
	Femei	Bărbați	Femei	Bărbați
Indicele abdomino-fesier (IAF)	> 0,85	0,90	< 0,85	< 0,9
Circumferința abdominală (CA)	> 80 cm	> 94 cm	< 80 cm	< 94 cm
Indicele Adipos (IA) sau Indicele de Adipozitate Corporală (IAC)	> 0,5		< 0,5	

41.3.2.2. Obezitatea de tip ginoid (gluteo-femural)

Acest tip de obezitate este întâlnită mai frecvent la femei și, mai rar, la bărbați.

Țesutul gras se acumulează predominant în jumătatea inferioară a corpului (fese și coapse); musculatura este mai puțin dezvoltată, iar diametrul bitrohanterian este mai mare decât cel biacromial.[1]

Se presupune că depozitele adipoase din aceste regiuni ar reprezenta o rezervă energetică necesară în situații cu nevoi crescute, cum sunt sarcina și alăptarea.[2]

Obezitatea ginoidă se asociază frecvent cu boala varicoasă și cu cea artrozică.

Din punct de vedere histologic, este hiperplazică, și rezultatele tratamentului sunt mai reduse.

Tabel 41.3.3. Descrierea comparativă a dispoziției țesutului adipos[2]

Tipul android („în formă de măr”)	Tipul ginoid („în formă de pară”)
Grăsimea se acumulează în special în zona **abdomenului și taliei** (gât scurt și gros, capul în prognație, toracele și abdomenul mărite, fesele înguste și teșite, extremitățile subțiri) Mai frecventă la **bărbați**. Asociată cu risc crescut de boli cardiovasculare, diabet.	Aspect aproape normal în partea superioară a corpului Grăsimea se acumulează în **șolduri, coapse și fese**. Mai frecventă la **femei**. Asociată cu risc mai mic pentru boli metabolice, dar mai mare pentru probleme articulare.

Uneori, în obezitățile mari, pot exista unele dificultăți în stabilirea morfotipului, iar o examinare superficială a acestor pacienți îi poate încadra, în mod eronat, la „obezitate de tip mixt, dar un ochi experimentat poate distinge cu ușurință tipul android de cel ginoid (Tabel 41.3.3.). Persoanele ce nu se încadrează în tipul ginoid clasic pot fi considerate de tip android.[2]

Figura 41.3.1. Obezitate androidă (de tip abdominal) „în formă de măr”

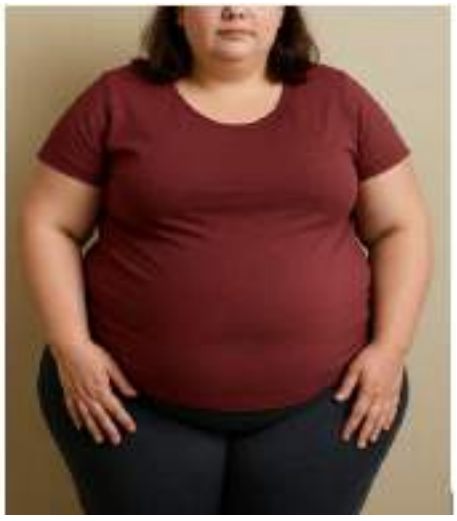


Figura 41.3.2. Obezitatea ginoidă (de tip gluteo-femural) „în formă de pară”

41.3.3. Clasificarea histopatologică

Obezitatea constă în depozitarea excesivă de calorii sub formă de trigliceride și se poate realiza print 3 moduri (Tabel 41.3.4.):[2]

- creșterea conținutului în trigliceride al fiecărei celule grase în parte (obezitate hipertrofică);
- prin creșterea numărului de adipocite (obezitate hiperplazică);
- prin combinarea celor două mecanisme (obezitate mixtă) - cel mai frecvent.

Tabel 41.3.4 Clasificarea histopatologică a obezității [2]

OBEZITATEA HIPERTROFICĂ	**OBEZITATEA HIPERPLAZICĂ**
• Se produce prin *creșterea în volum a adipocitelor* care permit acumularea de trigliceride în cantitate foarte mare astfel încât: - diametrul adipocitelor poate să crească de 10 ori; - volumul adipocitelor crește de 1.000 de ori • Numărul de adipocite este normal, dar diametrul lor este crescut • Dispoziția este predominant androidă sau tronculară • Debutează frecvent la vârsta adultă • Se asociază cu perturbări metabolice (diabet zaharat, dislipidemie), hipertensiune arterială, boală coronariană.	• Se produce prin *creșterea numărului de celule adipoase*, cu menținerea diametrului • Dispoziția este predominant ginoidă și rezistentă la tratament • Debutează precoce, înainte de 18-20 de ani, dar multiplicarea celulelor grase poate avea loc în orice perioadă a vieții. Obezitățile apărute în copilărie sunt întotdeauna hiperplazice, în acest caz, numărul de adipocite putând crește de 3 -5 ori • Hiperplazia adipocitelor însoțește, de regulă, un IMC > 40 kg/m^2.
OBEZITATEA DE TIP MIXT	
• Îmbină caracteristicile celor două tipuri • Debutează la adultul tânăr și este frecvent întâlnită în practică • Deși datele clinice permit, de multe ori, doar biopsia de țesut celular subcutanat permite formularea unui diagnostic cert.	

41.3.4. Clasificarea obezității în raport cu severitatea

În funcție de IMC, obezitatea prezintă trei grade (Tabelul 41.3.5.).[5]

Tabelul 41.3.5. Clasificarea obezității în funcție de severitate (OMS, 1998)

Clasificarea	**IMC (kg/m^2)**
Gradul 1	30 - 34,9
Gradul 2	35 – 39,9
Gradul 3	≥ 40

41.3.5. După procentul excesului ponderal[2]

Dacă excesul ponderal se raportează procentual la greutatea corpului, atunci:

- Gradul 1 are un exces de 20-25%;
- Gradul 2 are un exces de 25-30%;
- Gradul 3 are un exces de >30%.

Această apreciere este mai puțin exactă, deoarece introduce în gradul 3 atât cazurile ce depășesc cu puțin granița de 30%, cât și obezitățile monstruoase, în care prognosticul este mult mai sever.[6,7]

41.3.6. Alte clasificări

41.3.6.1. Clasificarea Edmonton Obesity Staging System (EOSS)

A fost propusă pentru prima dată în anul 2009 de către Dr. Arya M. Sharma și Dr. Robert F. Kushner și a avut drept scop clasificarea obezității nu doar după IMC, ci în funcție de impactul asupra sănătății (metabolic, fizic, psihologic și funcțional), pentru ghidarea mai precisă a tratamentului și predicția riscului de mortalitate.[8]

Integrează complicațiile medicale, mentale și funcționale asociate obezității, având 5 stadii:

- Stadiul 0: Fără complicații metabolice, fizice sau psihologice;
- Stadiul 1: Factori de risc subclinici (tensiune ușor crescută, glicemie ușor crescută, anxietate ușoară);
- Stadiul 2: Complicații stabilite (HTA, diabet tip 2, apnee de somn moderată);
- Stadiul 3: Complicații semnificative (evenimente cardiovasculare, insuficiență renală, depresie severă);
- Stadiul 4: Complicații severe invalidante sau care pun viața în pericol.[8]

41.3.6.2. Clasificarea obezității după riscul metabolic

Obezitatea metabolică este un concept care reflectă impactul metabolic al grăsimii corporale, nu doar cantitatea ei și se referă la prezența sau absența tulburărilor metabolice asociate cu excesul de greutate.[9]

Acest tip de obezitate poate fi întâlnită atât la persoanele obeze, cât și la cele normoponderale (Tabelul 41.3.6.).

Tabelul 41.3.6. Clasificarea obezității după riscul metabolic[9]

Denumire	**Caracteristici**
Obezitate metabolic sănătoasă (MHO – Metabolically Healthy Obesity)	**Persoană cu IMC ≥ 30, dar fără complicații metabolice semnificative:** • Tensiune arterială normală • Niveluri normale ale glicemiei și insulinei • Profil lipidic favorabil • Fără rezistență la insulină sau inflamație cronică Poate fi temporară – deseori progresează spre forma nesănătoasă în timp Inflamația cronică de grad scăzut joacă un rol cheie în transformarea MHO în MUO
Obezitate metabolic nesănătoasă (MUO – Metabolically Unhealthy Obesity)	**Exces ponderal + anomalii metabolice:** • Sindrom metabolic • Diabet zaharat de tip 2 • Dislipidemie (trigliceride mari, HDL scăzut) • Hipertensiune arterială • Inflamație sistemică crescută
Obezitate metabolic sănătoasă (MONW – Metabolically Obese Healthy) Denumită și: "TOFI" – *Thin Outside, Fat Inside*	**Persoane cu IMC normal (< 25 kg/m^2), dar cu:** • Hiperinsulinism și/sau insulinorezistență • Dispoziție abdominală și viscerală a țesutului adipos • Profil lipidic aterogen • Hipertensiune arterială • Nivel crescut al stresului oxidativ **Mai frecventă la persoanele sedentare, fumători sau cu dietă dezechilibrată**
Obezitatea sarcopenică	**IMC normal (< 25 kg/m^2), dar cu:**

	• Masă musculară scăzută • Forță musculară slabă în timpul exercițiilor fizice.

Pentru diagnosticul acestor tipuri de obezitate (Tabelul 41.3.6.) nu există un singur criteriu universal. În general se evaluează:

- Greutatea;
- Indicele de masa corporală;
- Circumferința taliei;
- Glicemia a jeun și (HbA1c);
- Profilul lipidic;
- Tensiunea arterială;
- Indicele HOMA-IR (rezistență la insulină);
- Markerii inflamatori (ex. proteina C reactivă - CRP).

Obezitatea metabolică nu este doar o problemă a kilogramelor în plus, ci este o boală metabolică, iar evaluarea completă necesită mai mult decât evaluarea greutății corporale sau a IMC-ului.[9]

41.3.6.3. Clasificarea bazată pe semnele clinice și riscurile asociate obezității

La începutul anului de 2025, într-un articol publicat în revista LANCET de către o comisie internațională (The Lancet Diabetes & Endocrinology Commission), alcătuită din medici de diferite specialități și țări, dar și din persoane care au trăit experiența obezității (perspectiva pacientului), au apărut conceptele de „obezitate preclinică" și „obezitate clinică" (Tabelul 41.3.7.) care recomandă o clasificare bazată nu doar pe IMC, ci și pe semnele clinice și riscurile asociate obezității.[10]

Tabelul 41.3.7 Clasificarea obezității bazată pe semnele clinice și riscurile asociate[10]

Obezitate preclinică	**Obezitate clinică**
• Exces de grăsime corporală, evaluat prin IMC + altă măsură (ex. talie, raport talie-șold, DEXA); • Fără semne de afectare a organelor sau funcției lor; • Considerată stadiul de risc, nu boală activă .	• Exces de grăsime + afectare a organelor, metabolismului sau capacități funcționale; • Considerată boală cronică cu indicație pentru tratament activ (dietă, medicație, chirurgie).

Impactul în practică a acestei clasificări ar putea fi concretizat printr-un diagnostic mai precis, o reducere a supra-/subdiagnosticării obezității și o alocare mai eficientă a resurselor medicale (medicație, intervenții).

Implementarea rămâne în curs, deoarece trebuie depășite o serie de provocări legate de costuri, training medical, schimbări în sistemele de codificare a obezității ca boală și în acoperirea de către casele de asigurări de sănătate.

Bibliografie:

1. Bays HE, Seger JC, Primack C, et al. *Obesity Algorithm, 2022–2023.* Obesity Medicine Association.
2. Şerban, Viorel. Tratat român de boli metabolice. Ed. BrumaR Timişoara:, 2011, ISBN 978-973-602-554-9, p. 334 – 337
3. Aronne LJ. *Classification of Obesity and Assessment of Obesity-Related Health Risks*. Obesity Research 2002; 10: 105S-115S.
4. Seidell JC. *Epidemiology – definition and classification of obesity.* In: Kopelman PG, Caterson ID, Dietz WH. Clinical obesity in adults and children. Blackwell Publishing, 2nd edition, 2005, 3-11.
5. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization; 2000.

6. World Health Organization Regional Office for Europe. European Regional Obesity Report 2022. Geneva: WHO; 2022.
7. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al. *Bioelectrical impedance analysis—part II: utilization in clinical practice.* Clinical Nutrition. 2004;23(6):1430–1453.
8. Sharma AM, Kushner RF. *A proposed clinical staging system for obesity.* International Journal of Obesity (Lond). 2009 Mar;33(3):289–295. doi: 10.1038/ijo.2009.2
9. Mayoral LP, Andrade GM, Mayoral EP, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. Indian J Med Res. 2020;151(1):11-21. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1768_17
10. Francesco Rubino, David E, Cummings Robert H Eckel, Ricardo V Cohen, John P H Wilding, Wendy A Brownet al. *The Lancet Diabetes & Endocrinology,* Vol. 13, No. 3, Published: January 14, 2025, 221-262

Capitolul 41.4. Metode de evaluare a obezității

Diana Clenciu, Cristina Camelia Dica, Delia Reurean Pintilei

Obezitatea este o boală caracterizată prin acumulare de țesut adipos în exces, într-o proporție periculoasă pentru starea de sănătate.[1]

Elementul clinic caracteristic este creșterea ponderală pe seama țesutului gras, creștere care, în mod simplu și practic, poate fi cuantificată prin metode antropometrice care implică măsurarea dimensiunii, formei și compoziției corporale pentru a estima nivelurile de grăsime corporală și riscurile asociate pentru sănătate.[2]

Aceste metode sunt utilizate pe scară largă deoarece sunt neinvazive, rentabile și relativ ușor de efectuat. Principalele metode antropometrice utilizate pentru evaluarea obezității sunt indicele de masă corporală (IMC) și circumferința abdominală (CA).[3]

41.4.1. Indicele de masă corporală (IMC)

IMC se calculează, după măsurarea înălțimii și greutății, conform formulei:

IMC = greutate corporală (kg)/înălțime (m)²

Deşi IMC este extrem de util pentru diagnosticul de rutină al obezității la nivel populațional, el nu este parametrul ideal pentru definirea acesteia, fiindcă nu în toate situațiile reflectă procentul de țesut adipos al subiectului.[4]

Definiția actuală a obezității bazată pe IMC >30 kg/m² poate subestima/supraestima adipozitatea și subdiagnostica/supradiagnostica obezitatea ca boală.[5]

Definiția obezității bazată pe IMC are o serie de limitări:[5]

- nu face diferența între masa grasă și masa slabă;
- nu ține cont de diferențele în distribuția adipozității;
- unii indivizi cu IMC în intervalul non-obezitate (IMC < 30 kg/m²) pot avea, de fapt, exces de grăsime corporală;
- la persoanele cu masă musculară scheletică crescută (sportivii), IMC poate supradiagnostica obezitatea;
- nu oferă informații despre starea funcțională a țesuturilor și organelor sau capacitatea unui individ de a desfășura activități zilnice normale, două criterii fundamentale pentru evaluarea prezenței unei boli.

IMC nu se poate interpreta în următoarele situații:[5]

- sindroame edematoase;
- amputații de segmente importante (amputația de coapsă);
- tumori voluminoase;
- cifoză importantă (eroare măsurare înălțime);
- femei gravide;
- atleți cu masa musculară dezvoltată.

Avantaje: Simplu, utilizat pe scară largă, bun pentru evaluarea la nivel de populație.

Dezavantaje: Nu face diferența între grăsime și masa musculară.[5]

41.4.2. Circumferința abdominală (CA)

CA reflectă mărimea dispoziției abdominale a țesutului adipos și este considerat parametrul important de evaluare a riscului cardiometabolic.[6]

Se măsoară cu centimetrul, la jumătatea distanței dintre marginea inferioară a ultimei coaste și partea superioară a crestei iliace, măsurată (Tabelul 41.4.1., Tabelul 41.4.2.).

Tabelul 41.4.1. Diagnosticul antropometric al supraponderii și al obezității la adulți (Ghidul EASD-EASO, 2008)[7]

Diagnosticul supraponderii și obezității		**Diagnosticul obezității abdominale**	
IMC (kg/m²)	**Condiție**	**Circumferința abdominala (CA)* (cm)**	
		Femei	**Bărbați**
< 18,5	Subgreutate		
18,5 – 24,9	Greutate normală		
25 – 25,9	Supraponderе		
30 – 34,9	Obezitate grad 1	≥ 80	≥ 94
35 – 39,9	Obezitate grad 2		
> 40	Obezitate grad 3		

*Valorile circumferinței abdominale sunt etnic-specifice (conform criteriilor de diagnostic ale sindromului metabolic IDF, 2009), cele din tabel fiind valabile pentru populația europeană.[8]

Tabelul 41.4.2. Diagnosticul antropometric al supraponderii și al obezității la copii și adolescenți (2010)

Categorie	**IMC (kg/m²)**
Supraponderе	Peste percentila 85 a valorii de referință pentru vârstă și sex*
Obezitate	Peste percentila 95 a valorii de referință pentru vârstă și sex*

*Valorile de referință trebuie să fie stabilite pentru fiecare populație de copii și adolescenți pe baza datelor de la nivel național.

41.4.3. Alți indici antropometrici

- *Raportul talie-șold* (Indicele abdomino-fesier) = $\frac{\text{Circumferința abdominală (CA)}}{\text{Circumferința șoldului (CS)}}$

  Valori normale: Bărbați < 0,95; Femei < 0,85

  Util pentru evaluarea modelelor de distribuție a grăsimilor (obezitate androidă vs. ginoidă).[9]

  Obezitate abdominală (androidă) Bărbați ≥ 0,95; Femei ≥ 0,85 F

  Obezitate ginoidă (gluteofemurală): CA/CS < 0,9

- *Raportul talie-înălțime* = $\frac{\text{Circumferința abdominală (CA)}}{\text{Înălțime}}$

  Valoare limită: > 0,5 sugerează un risc crescut.[4]

  Avantaje: Predictor mai bun al riscului cardiovascular și metabolic decât IMC-ul la unele populații.

- *Grosimea pliului cutanat* măsurat cu ajutorul unui șubler în mai multe locuri (de exemplu, triceps, biceps, subscapular, suprailiac). Estimează grăsimea subcutanată.[4]

  Avantaje: Ieftin, destul de precis cu o tehnică calificată.

  Dezavantaje: Necesită antrenament, mai puțin fiabil la persoanele obeze.

- *Circumferința brațului mijlociu-superior* utilizată mai frecvent la copii și pentru evaluarea malnutriției, dar poate fi aplicată și în screening-ul obezității atunci când alte metode nu sunt disponibile.[4]

- *Indicele de Adipozitate Corporală (IAC)* = $\left[\frac{\text{Circumferința șoldului (cm)} - 18}{\text{Înălțime (m)}^{1,5}}\right]$

A fost propus ca alternativă la IMC pentru estimarea procentului de grăsime corporală fără a utiliza greutatea corporală.

Este util în screening-ul clinic atunci când nu se poate măsura greutatea exacta, necesită doar măsurarea șoldurilor și a înălțimii.

Este mai precis decât IMC pentru estimarea procentului de grăsime corporală, mai ales la femei.

Tabelul 41.4.3. Interpretarea indicelui de adipozitate corporală (valori orientative)

Sex	IAC normal	IAC crescut (Obezitate)
Femei	20 - 30	> 30
Bărbați	15 - 25	> 25

Tabelul 41.4.4 Sumarizarea avantajelor și dezavantajelor indicilor antropometrici în evaluarea obezității [4]

METODA	EVALUEAZĂ	AVANTAJE	LIMITĂRI
Indicele de masă corporală (IMC)	Obezitatea generală	Ușor, rapid	Nu măsoară direct grăsimea
Circumferința abdominală (CA)	Obezitatea centrală	Predictor puternic al riscului	Nu oferă informații despre grăsimea totală
Raportul talie-șold (IAF)	Distribuția țesutului adipos	Estimare simplă a riscului	Mai puțin precis decât CA
Raportul talie-înălțime	Obezitatea centrală	Valoare predictivă bună	Nu este utilizat pe scară largă
Grosimea pliului cutanat	Țesutul adipos subcutanat	Estimări procentuale de grăsime corporală	Dependent de abilitățile persoanei care îl măsoară
Circumferința brațului mijlociu-superior	Circumferința brațelor	Utilizare rapidă	Precizie limitată
Indicele de adipozitate corporală (IAC)	Estimarea grăsimii corporale	Nu necesită măsurarea greutății	Mai puțin validat

41.4.4. Metoda bioimpedanţei electrice și metoda DXA (Absorbţiometria cu energie dublă a razelor X)

Date suplimentare, referitoare la distribuția țesutului adipos se pot obține prin metoda bioimpedanţei electrice sau prin metoda DXA (Absorbţiometria cu energie dublă a razelor X), care, însă, nu sunt metode de rutină.

Bioimpedanţa electrică este o metodă neinvazivă, rapidă, ușor aplicabilă și de acuratețe în evaluarea compoziției corpului.[11] Metoda se bazează pe rezistența mare a apei totale și pe reactanța masei celulare la trecerea curentului electric prin țesuturile slabe, comparativ cu masa grasă. Prin metoda bioimpedanţei electrice se pot măsura următorii parametri:[12]

- cantitatea de apă intra- și extracelulară;
- cantitatea de proteine, minerale;
- masa musculară;
- masa de țesut adipos și procentul de țesut adipos (valori normale 10-20%);
- aria țesutului visceral (o arie viscerală ≥ 100 cm² este considerată obezitate viscerală);
- distribuția masei slabe la nivelul trunchiului, membrelor superioare şi inferioare.[13]

Absorbţiometria cu energie dublă a razelor X (dual energy X-ray absorbtiometry – DXA) a avut ca prima indicație de utilizare diagnosticul osteoporozei și osteopeniei, domeniu în care este considerată metoda de referință, dar este utilizată și în evaluarea obezității, ca metodă de înaltă precizie.[14]

Se bazează pe atenuarea diferențială a două fascicule de fotoni după absorbția lor în diferite țesuturi. Permite aprecierea compoziției trunchiului și a membrelor, cu evaluarea a 3 compartimente:

masa osoasă mineralizată, masa slabă (musculară) și masa de țesut adipos.[15] Metoda este de mare acuratețe și profunzime, cu o iradiere redusă, dar este costisitoare și se practică numai în cercetare.[16]

Deși metodele prezentate anterior sunt utile pentru screening-ul și monitorizarea obezității în practica clinică, tehnicile avansate de imagistică, precum tomografia computerizată (CT) și rezonanța magnetică nucleară (RMN), oferă evaluări precise și detaliate ale distribuției grăsimii corporale, în special a grăsimii viscerale, care este puternic asociată cu riscul metabolic.[17]

Tabelul 41.4.5. Utilitatea examinărilor CT vs. RMN în obezitate[18]

	Tomografia computerizată (CT)	**Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM)**
Măsoară	• Țesut adipos visceral (VAT): grăsime în jurul organelor interne; • Țesut adipos subcutanat (SAT): grăsime sub piele; • Distribuția totală a grăsimii în diferite compartimente ale corpului.	• Grăsimea viscerală și subcutanată; • Grăsimea intrahepatică (steatoza hepatică); • Grăsimea ectopică în organe precum inima, mușchii și pancreasul.
Avantaje	• Imagistica de înaltă rezoluție a depozitelor specifice de grăsime; • Cuantificare foarte precisă a grăsimii abdominale și a grăsimii organelor (de exemplu, ficat, pancreas).	• Fără expunere la radiații (sigur pentru studii longitudinale); • Contrast excelent al țesuturilor moi, ceea ce o face ideală pentru detectarea micilor modificări ale compartimentelor adipoase; • Poate cuantifica țesutul adipos brun și infiltrarea de grăsime în mușchi.
Limitări	• Expunerea la radiații: limitează utilizarea pentru măsurători repetate sau la copii/femei însărcinate; • Cost și disponibilitate: mai puțin accesibilă decât metodele antropometrice; • Necesită personal și echipamente instruite.	• Scump și consumator de timp; • Nu este disponibil la fel de des; • Unii pacienți pot prezenta claustrofobie sau pot avea contraindicații (de exemplu, implanturi metalice).

Bibliografie:

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of obesity. A national clinical guideline. 2010; Available at: http://www.sign.ac.uk/pdf/sign115.pdf.
2. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, et al., for the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. Management of Obesity in Adults:European Clinical Practice Guidelines. Obesity Facts 2008; 1: 106-116
3. Nuttall, F. Q. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. Nutrition Today, 2015, 50(3), 117–128.
4. Şerban, Viorel. Tratat român de boli metabolice. Ed. BrumaR Timişoara:, 2011, ISBN 978-973-602-554-9, p. 369 – 378
5. Francesco RubinoDavid E CummingsRobert H EckelRicardo V CohenJohn P H WildingWendy A Brownet al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. The Lancet Diabetes & EndocrinologyVol. 13No. 3P221-262
6. WHO. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation 2000, (WHO Technical Report Series 894). Geneva: World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330
7. WHO. Waist Circumference and Waist–Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. 2008, Geneva: World Health Organization. https://www.who.int/publications/i/item/9789241501491
8. IDF Worldwide. Definition of the Metabolic Syndrome 2009, available at www.idf.org/metabolic_syndrome

9. Ashwell, M., & Gibson, S. Waist-to-height ratio as an indicator of 'early health risk': simpler and more predictive than using a 'matrix' based on BMI and waist circumference. BMJ Open, 2016, 6(3), e010159. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010159
10. Norris, S. A., et al. Anthropometric measures in the assessment of body composition. Annals of Human Biology, 2014, 41(5), 375–385. https://doi.org/10.3109/03014460.2014.923046
11. Sun, S. S., et al. Development of bioelectrical impedance analysis prediction equations for body composition with the use of a multicomponent model for use in epidemiologic surveys. The American Journal of Clinical Nutrition, 2005, 82(1), 49–56. https://doi.org/10.1093/ajcn/82.1.49
12. Bosy-Westphal, A., et al. Accuracy of consumer devices for measuring body composition compared with whole-body magnetic resonance imaging and dual X-ray absorptiometry. Obesity, 2008, 16(4), 871–876. https://doi.org/10.1038/oby.2008.636
13. Marra, M., et al. Practical body composition assessment in obesity management: A position statement. Clinical Nutrition, 2019, 38(6), 2540–2560. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.10.008
14. Nana, A., Slater, G. J., Hopkins, W. G., & Burke, L. M. Effects of daily activities on dual-energy X-ray absorptiometry measurements in active people. Medicine & Science in Sports & Exercise, 2012, 44(1), 180–189. https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318228b60e
15. Snijder, M. B., et al. Visceral fat is strongly associated with atherosclerosis in elderly men and women. The American Journal of Clinical Nutrition, 2006, 84(3), 456–463. https://doi.org/10.1093/ajcn/84.3.456
16. Bazzocchi, A., et al. Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA): a review of principles and applications in clinical practice. Insights into Imaging, 2016, 7(6), 793–807. https://doi.org/10.1007/s13244-016-0529-2
17. Kaul, S., et al. Dual-energy X-ray absorptiometry for quantification of visceral fat. Obesity, 2012, 20(6), 1313–1318. https://doi.org/10.1038/oby.2011.393
18. Bosy-Westphal, A., et al. Accuracy of bioelectrical impedance consumer devices for measuring body composition in comparison with whole-body magnetic resonance imaging and dual X-ray absorptiometry. Obesity, 2009, 17(4), 871–878. https://doi.org/10.1038/oby.2008.636

Capitolul 41.5. Complicațiile și comorbiditățile obezității

Adina Mitrea, Theodora Claudia Gheonea, Anca Pantea Stoian

Obezitatea este o afecțiune care afectează calitatea vieții și contribuie la reducerea speranței de viață, în principal prin prisma complicațiilor sale, ce afectează toate organele și sistemele.[1] Dezvoltarea complicațiilor obezității are la bază, pe lângă prezența excesului ponderal, factori genetici și epigenetici, precum și modele comportamentale care modulează procesele și căile biologice implicate în patogeneza acestora.[1,2] Înțelegerea mecanismelor care definesc susceptibilitatea la complicațiile obezității în mediile obezogene este încă în stadii incipiente, dar devine clar că factorii genetici și mecanismele epigenetice au un rol important, încă neexplorat pe deplin.[1,3]

Depunerea predominantă a țesutului adipos în partea superioară a corpului (subcutanat abdominal, visceral intraabdominal, intrahepatic, pancreatic, la nivel miocitar) prezintă un risc mai mare de a dezvolta complicații, comparativ cu depunerea țesutului adipos în partea inferioară a corpului, respectiv obezitate gluteo-femurală.[1,4] Disfuncția țesutului adipos de asemenea contribuie la riscul individual de a dezvolta complicații ale obezității. Deși mecanismele precise ale disfuncției țesutului adipos nu sunt pe deplin înțelese, un bilanț energetic pozitiv cronic, cu creștere în greutate și flux crescut de nutrienți la nivel adipocitar, conduce la afectarea expansibilității subcutanate cu hipertrofia adipocitelor și rezistență locală la insulină și inflamație la nivelul țesutului adipos, cu repercusiuni la nivelul organelor țintă.[3,5,6]

Evaluarea prezenței complicațiilor obezității este foarte importantă în practica medicală, mai ales în contextul în care, în ultimii ani, se discută de noi clasificări ale obezității în funcție de prezența sau absența acestor complicații.[2] Această evaluare este cu atât mai importantă, cu cât numeroase studii au demonstrat un risc crescut de mortalitate la persoanele cu obezitate (definită ca IMC ≥30 kg/m^2) cu aproximativ 20% mai mare comparativ cu populația generală.[7-9]

Este unanim recunoscut faptul că IMC-ul nu poate caracteriza conținutul de grăsime corporală, iar studiile privind compoziția corporală și adipozitatea visceral au evidențiat legături importante între acest tip de obezitate și riscul de mortalitate.[10] Pentru a caracteriza mai bine distribuția grăsimii corporale, Thomas et al. au propus un nou parametru antropometric, indicele de rotunjime corporală ("body roundness index" – BRI), care, pe lângă greutate și înălțime, ia în considerare și circumferința abdominală (CA), reflectând astfel mai cuprinzător distribuția grăsimii viscerale.[11] BRI se calculează folosind următoarea formulă: $364.2 - 365.5 \times \sqrt{(1 - [CA \text{ în cm} / 2\pi]^2 / [0.5 \times \text{înălțimea în cm}]^2)}$.[10,11] Un studiu recent care a analizat asocierea BRI cu mortalitatea într-o populație de 32995 de subiecți a evidențiat creșterea riscului de mortalitate la valorile extreme ale BRI, o valoare foarte scăzută fiind corelată cu malnutriția, oboseala, toleranța redusă la activitate și atrofie musculară, iar BRI crescut fiind semnificativ asociat cu un risc crescut de tulburări cardiovasculare, metabolice și cancer, aceste valori foarte crescute fiind astfel asociate cu mortalitatea din orice cauză.[10]

Așadar, obezitatea este una dintre bolile cronice netransmisibile care asociază posibile complicații la nivelul tuturor organelor și sistemelor (Tabelul 41.5.1.), crescând astfel riscul de mortalitate în rândul pacienților cu această afecțiune.

Tabelul 41.5.1. Complicațiile obezității

Sistem	Complicații asociate
Complicații metabolice	• Sindrom metabolic • Diabet zaharat • Dislipidemie • Hiperuricemie/Gută • MASLD • Sindromul ovarelor polichistice

Complicații cardiovasculare	• Hipertensiune arterială • Fibrilație atrială • Boală coronariană aterosclerotică • Infarct miocardic acut • Stenoza aortică • Accident vascular • Tromboză venoasă profundă • Evenimente tromboembolice
Cancere	• Esofagian • Gastric • Hepatic • Pancreatic • Colo-rectal • Veziculă biliară • Ovarian • Endometrial • Mamar • Renal • Cancer de prostată • Tiroidian • Mielom multiplu • Meningiom
Complicații respiratorii	• Apnee obstructivă în somn • Sindrom de hipoventilație • Hipertensiune pulmonară • Astm
Complicații digestive	• Boala de reflux gastro-esofagian • Diverticuloza • Boala Crohn • Litiaza veziculară • Hernie hiatală
Complicații musculoscheletale	• Osteoartrite • Artrita reumatoidă • Degenerare intervertebrală • Sarcopenie
Complicații neurologice și mentale	• Tulburări cognitive (ex. demență Alzheimer) • Depresie • Anxietate
Complicații renale	• Boală cronică de rinichi
Complicații dermatologice	• Dermatită atopică • Psoriazis • Infecții cutanate
Complicații genito-urinare	• Incontinenţă urinară • Tulburări ale funcției de reproducere • Tulburări ale ciclului menstrual
Complicații obstetricale	• Diabet zaharat gestațional • Hipertensiune gestațională și preeclampsie • Avort spontan • Naștere prematură

41.5.1. Complicațiile metabolice ale obezității

Patologia metabolică, inclusiv diabetul zaharat tip 2, dislipidemia și steatoza hepatică asociată disfuncției metabolice ("metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease" – MASLD), se

numără printre cele mai frecvente complicații legate de obezitate, având mecanisme de producere multifactoriale, dintre care cele mai importante rămân insulinorezistența, producția inadecvată de adipocitokine, dezvoltarea țesutului adipos ectopic cu disfuncție adipocitară și progresia fenomenelor inflamatorii subclinice.[1,6]

Astfel, riscul de apariție a **diabetului zaharat tip 2** atribuibil obezității poate crește de până la peste 10 ori paralel cu creșterea IMC-ului, cum a fost dovedit în ample studii populaționale precum SHIELD și NHANES.[12,13] Obezitatea și disfuncția țesutului adipos au un impact negativ asupra factorilor patogenetici cheie pentru dezvoltarea diabetului zaharat tip 2, respectiv afectarea secreției de insulină și a răspunsului celulelor țintă la acțiunea acesteia, cu dezvoltarea steatozei hepatice, producție inadecvată de adipocitokine și citokine proinflamatorii, diversitate redusă a microbiotei intestinale și scăderea sensibilității la insulină a mușchilor scheletici.[1]

Pierderea în greutate este un obiectiv principal în tratamentul pacienților cu diabet zaharat tip 2 și nu numai, având în vedere că poate preveni diabetul la persoanele cu prediabet, dar poate duce și la remisia susținută a bolii după intervenții dietetice intensive, cum s-a demonstrat în studiul DiRECT sau după efectuarea unor proceduri de chirurgie bariatrică.[14,15] Probabilitatea mai mare de remisie a diabetului zaharat tip 2 după pierderea în greutate este legată de o intervenție precoce, o durată mai scurtă a bolii, la subiecții mai tineri și depinde de gradul de pierdere în greutate.[16] În starea de prediabet, intervențiile comportamentale care au dus la o pierdere medie în greutate de 3 kg, au redus semnificativ incidența diabetului zaharat tip 2, însă, în cazul pacienților deja diagnosticați cu diabet, o pierdere în greutate mai mare de 10%, pare a fi necesară pentru a inversa diabetul zaharat asociat cu obezitatea, așa cum sugerează rezultatele studiilor intervenționale comportamentale, farmacologice sau chirurgicale.[1,14,17]

Obezitatea este asociată cu **dislipidemia**, caracterizată prin creșterea trigliceridelor serice și a acizilor grași liberi, scăderea și disfuncția HDL-colesterolului, precum și creșterea LDL-colesterolului, în special a particulelor mici și dense, care sunt deosebit de aterogene, modificări ce pot fi considerate un factor declanșator al bolilor cardiometabolice asociate obezității.[18,19] Hiperinsulinismul și insulinorezistența sistemică și hepatică reprezintă cele mai relevante mecanisme care stau la baza relației dintre dislipidemia asociată obezității și patologia cardiometabolică. Scăderea ponderală marcată, obținută prin mijloace farmacologice sau prin tehnici de chirurgie bariatrică, a influențat într-o manieră pozitivă profilul lipidic.[1]

Așa cum sugerează noua nomenclatură, termenul **MASLD** se referă la o afecțiune care este strâns legată de obezitate, rezistență la insulină și diabet zaharat tip 2, toate acestea împărtășind numeroase mecanisme patogenetice.[20] Prevalența MASLD în rândul persoanelor cu obezitate este de aproximativ 75%, fapt ce subliniază încă o dată rolul disfuncției țesutului adipos în patogeneza acestei afecțiuni.[21] Ca și în cazul celorlalte complicații metabolice ale obezității, și MASLD poate fi ameliorată prin restricție calorică, o pierdere în greutate de peste 10% din greutatea corporală putând reduce nu doar steatoza, ci și steatohepatita asociată disfuncției metabolice.[22] Aceleași efecte benefice se constată și la personale cu obezitate în urma tratamentului farmacologic sau al chirurgiei bariatrice.[23-25]

41.5.2. Complicațiile cardiovasculare asociate obezității

Bolile cardiovasculare reprezintă principalul determinant al mortalității premature în rândul persoanelor cu obezitate.[26] Obezitatea crește riscul de boli cardiovasculare, atât indirect, prin consecințele sale, precum hipertensiunea arterială, diabetul zaharat tip 2 și dislipidemia, cât și, posibil, direct, prin modificarea funcției vasculare, deși mecanismele exacte nu sunt pe deplin elucidate. [1]

Obezitatea crește riscul de a dezvolta **hipertensiune arterială primară** cu aproximativ 70%, prin intermediul mai multor mecanisme, precum efectele adipozității viscerale asupra natriurezei,

activarea sistemului nervos simpatic, activarea sistemului renină–angiotensină–aldosteron, secreția crescută de substanțe vasoactive de către țesutul adipos.[1]

În ceea ce privește **boala aterosclerotică**, numeroase studii epidemiologice au demonstrat asocierea obezității cu un risc crescut de boală coronariană, accident vascular cerebral și mortalitate cardiovasculară, chiar și în absența unor factori de risc cardiometabolici evidenți.[26-28] Riscul cardiovascular asociat obezității este datorat distribuției grăsimii abdominale, parametrii obezității centrale fiind predictori mai puternici ai mortalității cardiovasculare decât IMC-ul. Acest risc cardiovascular poate fi redus prin optimizarea stilului de viață, respectiv restricție calorică și creșterea nivelului de activitate fizică, așa cum au demonstrat numeroase studii intervenționale.[1,29,30] În contextul tratamentului farmacologic al obezității, studiul controlat, randomizat, prospectiv SELECT a demonstrat pentru prima dată reducerea riscului de mortalitate cardiovasculară la persoanele cu suprapondere sau obezitate tratare cu semaglutid injectabil, 2,4 mg/săptămână.[31]

Insuficiența cardiacă se numără si ea printre complicațiile cardiovasculare ale obezității, o valoare a IMC >35 kg/m^2 fiind asociată cu un risc de până la 4 ori mai mare de dezvoltare a acestei stări patologice.[32] Printre factorii patogenici care conduc la apariția insuficienței cardiace în rândul persoanelor cu obezitate se numără inflamația sistemică cronică, lipotoxicitatea caracterizată de creșterea fluxului lipidic, insulinorezistența, activarea sistemului nervos simpatic, dar și prezența altor elemente patologice frecvent asociate obezității precum hipertensiunea arterială și sindromul de apnee obstructivă în somn.[1] Studii recente (STEP-HFpEF; SUMMIT) care au vizat intervenții farmacologice ale obezității au demonstrat beneficii asupra insuficienței cardiace cu fracție de ejecție prezervată în urma tratamentului cu semaglutid și tirzepatid.[33,34]

41.5.3. Cancer

Obezitatea este un factor predispozant recunoscut pentru creșterea riscului de apariție a numeroase tipuri de neoplazii maligne, dovezile acestei asocieri provenind din peste 1000 de studii desfășurate la nivel global, ce au arătat că supraponderea și obezitatea, dezvoltate la adulții tineri, se asociază cu un risc crescut de apariție a cancerului mamar postmenopauzal, colorectal, endometrial, renal și a formelor agresive de cancer de prostată.[35,36]

Agenția Internațională pentru Cercetarea Cancerului a identificat asocierea semnificativă dintre obezitate și riscul de apariție a 13 tipuri diferite de cancer: cancerul de sân postmenopauzal, colorectal, endometrial, esofagian, pancreatic, renal, hepatic, gastric, de veziculă biliară, ovarian, tiroidian, mielomul multiplu și meningiomul.[37] Pe lângă aceste localizări, studiile au demonstrat și asocierea dintre obezitate și cancerele cavității bucale, faringelui și laringelui, prostata, cancerul de sân la bărbați, precum și limfomul difuz cu celule B mari, dar această asociere este una de intensitate moderată.[37] Un risc ridicat a fost identificat pentru trei dintre cele mai dificil de tratat tipuri de cancer - pancreatic, esofagian și de veziculă biliară - precum și pentru cele două neoplazii cu cea mai mare prevalență: cancerul de sân și cancerul colorectal.[36]

Cu toate că mecanismele prin care obezitatea contribuie la carcinogeneza, dezvoltarea metastazelor și progresia cancerului nu sunt încă pe deplin elucidate, modificările fiziopatologice precum secreția și metabolismul modificat al acizilor grași, remodelarea matricei extracelulare, secreția de hormoni anabolici sexuali, disfuncția imunologică, inflamația cronică și modificările microbiomului intestinal apărute în contextul obezității, se numără printre elementele incriminate.[36,38]

Actual, la nivel internațional sunt în desfășurare studii clinice menite să clarifice relația dintre reducerea ponderală, exercițiul fizic și scăderea riscului de apariție sau recurență a cancerului.[36] Primele rezultate pozitive vin din sfera chirurgiei metabolice, pacienții care au suferit o intervenție de chirurgie bariatrică pentru tratarea obezității au prezentat un risc cu 27–59% mai mic de a dezvolta cancer comparativ cu persoanele de aceeași vârstă și greutate care nu au fost supuse unei astfel de intervenții.[39]

41.5.4. Alte complicații

Prin multitudinea de complicații cu care este asociată, obezitatea afectează calitatea vieții și contribuie la scăderea speranței de viață. Pe lângă complicațiile metabolice, cardiovasculare și cancer, obezitatea se asociază și cu alte patologii precum apneea obstructivă în somn, tulburări neurologice și mentale, osteoartrita etc. (Tabelul 41.5.1.) care prezintă importante riscuri de dizabilitate pe termen lung. Astfel, obezitatea reprezintă o povară majoră pentru societăți, din cauza impactului său asupra sănătății publice, dar și a costurilor economice asociate, atât directe (cheltuielile medicale excesive), cât și indirecte (pierderea productivității și încetinirea creșterii economice, absența de la locul de muncă, productivitate redusă la serviciu, mortalitate).[1]

Bibliografie:

1. Blüher M. An overview of obesity-related complications: The epidemiological evidence linking body weight and other markers of obesity to adverse health outcomes. Diabetes Obes Metab. 2025 Apr;27 Suppl 2(Suppl 2):3-19. doi: 10.1111/dom.16263.
2. Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025 Mar;13(3):221-262. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00316-4. Epub 2025 Jan 14. Erratum in: Lancet Diabetes Endocrinol. 2025 Mar;13(3):e6. doi: 10.1016/S2213-8587(25)00006-3
3. Hinte LC, Castellano-Castillo D, Ghosh A, et al. Adipose tissue retains an epigenetic memory of obesity after weight loss. Nature. 2024 Dec;636(8042):457-465. doi: 10.1038/s41586-024-08165-7.
4. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. Endocr Rev. 2020 May 1;41(3):bnaa004. doi: 10.1210/endrev/bnaa004
5. Reinisch I, Ghosh A, Noé F, Sun W, Dong H, Leary P, Dietrich A, Hoffmann A, Blüher M, Wolfrum C. Unveiling adipose populations linked to metabolic health in obesity. Cell Metab. 2025 Mar 4;37(3):640-655.e4. doi: 10.1016/j.cmet.2024.11.006
6. Blüher M. Understanding Adipose Tissue Dysfunction. J Obes Metab Syndr. 2024 Dec 30;33(4):275-288. doi: 10.7570/jomes24013
7. Bala C. Complicațiile obezității. In Serban V editor Tratat Român de Boli Metablice vol 2. Brumar; 2011. p. 379-387
8. Zembic A, Eckel N, Stefan N, Baudry J, Schulze MB. An Empirically Derived Definition of Metabolically Healthy Obesity Based on Risk of Cardiovascular and Total Mortality. JAMA Netw Open. 2021 May 3;4(5):e218505. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.8505
9. Bhaskaran K, Dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3·6 million adults in the UK. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 Dec;6(12):944-953. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30288-2.
10. Zhang X, Ma N, Lin Q, Chen K, Zheng F, Wu J, Dong X, Niu W. Body Roundness Index and All-Cause Mortality Among US Adults. JAMA Netw Open. 2024 Jun 3;7(6):e2415051. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.15051
11. Thomas DM, Bredlau C, Bosy-Westphal A, et al. Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model. Obesity (Silver Spring). 2013 Nov;21(11):2264-71. doi: 10.1002/oby.20408.
12. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. CMAJ. 2020 Aug 4;192(31):E875-E891. doi: 10.1503/cmaj.191707.
13. Kim KK, Haam JH, Kim BT, et al; Committee of Clinical Practice Guidelines, Korean Society for the Study of Obesity (KSSO). Evaluation and Treatment of Obesity and Its Comorbidities: 2022 Update of Clinical Practice Guidelines for Obesity by the Korean Society for the Study of Obesity. J Obes Metab Syndr. 2023 Mar 30;32(1):1-24. doi: 10.7570/jomes23016

14. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. Lancet. 2018 Feb 10;391(10120):541-551. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33102-1.
15. Tabák AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimäki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. Lancet. 2009 Jun 27;373(9682):2215-21. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60619-X
16. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, et al. Consensus report: Definition and interpretation of remission in type 2 diabetes. Diabet Med. 2022 Mar;39(3):e14669. doi: 10.1111/dme.14669
17. Aminian A, Vidal J, Salminen P, et al. Late Relapse of Diabetes After Bariatric Surgery: Not Rare, but Not a Failure. Diabetes Care. 2020 Mar;43(3):534-540. doi: 10.2337/dc19-1057.
18. Lam BCC, Lim AYL, Chan SL, Yum MPS, Koh NSY, Finkelstein EA. The impact of obesity: a narrative review. Singapore Med J. 2023 Mar;64(3):163-171. doi: 10.4103/singaporemedj.SMJ-2022-232
19. Neeland IJ, Lim S, Tchernof A, Gastaldelli A, Rangaswami J, Ndumele CE, Powell-Wiley TM, Després JP. Metabolic syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2024 Oct 17;10(1):77. doi: 10.1038/s41572-024-00563-5
20. Huttasch M, Roden M, Kahl S. Obesity and MASLD: Is weight loss the (only) key to treat metabolic liver disease? Metabolism. 2024 Aug;157:155937. doi: 10.1016/j.metabol.2024.155937
21. Quek J, Chan KE, Wong ZY, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023 Jan;8(1):20-30. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00317-X.
22. Yaskolka Meir A, Rinott E, Tsaban G, et al. Effect of green-Mediterranean diet on intrahepatic fat: the DIRECT PLUS randomised controlled trial. Gut. 2021 Nov;70(11):2085-2095. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323106
23. Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, et al; ESSENCE Study Group. Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. N Engl J Med. 2025 Jun 5;392(21):2089-2099. doi: 10.1056/NEJMoa2413258
24. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, et al.; SYNERGY-NASH Investigators. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. N Engl J Med. 2024 Jul 25;391(4):299-310. doi: 10.1056/NEJMoa2401943.
25. Feng G, Han Y, Yang W, et al. Recompensation in MASLD-related cirrhosis via metabolic bariatric surgery. Trends Endocrinol Metab. 2025 Feb;36(2):118-132. doi: 10.1016/j.tem.2024.05.009.
26. GBD 2015 Obesity Collaborators; Afshin A, Forouzanfar MH, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. N Engl J Med. 2017 Jul 6;377(1):13-27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362
27. Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, Mohammed N, Gokhale KM, Balachandran K, Nirantharakumar K. Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women. J Am Coll Cardiol. 2017 Sep 19;70(12):1429-1437. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.763.
28. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al.; INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. Lancet. 2005 Nov 5;366(9497):1640-9. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67663-5.
29. Koskinas KC, Van Craenenbroeck EM, Antoniades C, Blüher M, Gorter TM, Hanssen H, Marx N, McDonagh TA, Mingrone G, Rosengren A, Prescott EB; ESC Scientific Document Group. Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement. Eur Heart J. 2024 Oct 7;45(38):4063-4098. doi: 10.1093/eurheartj/ehae508
30. Ge L, Sadeghirad B, Ball GDC, et al. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults:

systematic review and network meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2020 Apr 1;369:m696. doi: 10.1136/bmj.m696
31. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al.; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. N Engl J Med. 2023 Dec 14;389(24):2221-2232. doi: 10.1056/NEJMoa2307563.
32. Ndumele CE, Matsushita K, Lazo M, et al. Obesity and Subtypes of Incident Cardiovascular Disease. J Am Heart Assoc. 2016 Jul 28;5(8):e003921. doi: 10.1161/JAHA.116.003921
33. Packer M, Zile MR, Kramer CM, et al.; SUMMIT Trial Study Group. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. N Engl J Med. 2025 Jan 30;392(5):427-437. doi: 10.1056/NEJMoa2410027.
34. Butler J, Shah SJ, Petrie MC, et al.; STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide versus placebo in people with obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM randomised trials. Lancet. 2024 Apr 27;403(10437):1635-1648. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00469-0
35. Ingram Y, Olujide O, Sheikh N, Robinson A, Ho JH, Syed AA, Adam S. The Relationship Between Obesity and Cancer: Epidemiology, Pathophysiology, and the Effect of Obesity Treatment on Cancer. Curr Oncol. 2025 Jun 19;32(6):362. doi: 10.3390/curroncol32060362
36. Pati S, Irfan W, Jameel A, Ahmed S, Shahid RK. Obesity and Cancer: A Current Overview of Epidemiology, Pathogenesis, Outcomes, and Management. Cancers (Basel). 2023 Jan 12;15(2):485. doi: 10.3390/cancers15020485.
37. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research Continuous Update Project Report: Diet, N., Physical Activity, and Prostate Cancer. [Internet]. 2021 [cited on Jul 18]. Available from: https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/prostate-cancer-report.pdf
38. DA Lamabadusuriya, H Jayasena, AK Bopitiya, AD De Silva, Jayasekera MMPT. Obesity-driven inflammation and cancer risk: a comprehensive review. Seminars in Cancer Biology. 2025. doi: 10.1016/j.semcancer.2025.07.007.
39. Tee MC, Cao Y, Warnock GL, Hu FB, Chavarro JE. Effect of bariatric surgery on oncologic outcomes: a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc. 2013 Dec;27(12):4449-56. doi: 10.1007/s00464-013-3127-9

Secțiunea 42. Intervenții în Obezitate

Capitolul 42.1. Strategii nutriționale bazate pe dovezi

Diana Apopei, Anamaria Meaucă

42.1.1. Introducere

Prevalența excesului ponderal, definit prin suprapondere sau obezitate, a crescut exponențial în ultimele decade. Estimările actuale indică faptul că în 2030, 50% din populația globului va avea indice de masă corporală (IMC) mai mare sau egal cu 25 kg/m^2, iar în ceea ce privește obezitatea, 17 % dintre bărbați și 20% dintre femei vor avea un IMC mai mare sau egal cu 30 kg/m^2. Astfel se anticipează creșterea semnificativă a prevalenței complicațiilor asociate obezității, cu impact negativ asupra sănătății publice la nivel global.[1]

În acest context, prevenția excesului ponderal rămâne o prioritate majoră alături de implementarea unor strategii nutriționale eficiente orientate atât spre reducerea greutății corporale, cât și spre menținerea rezultatelor obținute, prevenind recâștigul ponderal.

42.1.2. Obiectivele strategiei medicale nutriționale

Conform ghidurilor actuale, obiectivele terapeutice trebuie personalizate și susținute prin intervenții nutriționale, intensificarea activității fizice, consiliere psihologică și, în funcție de indicații, de administrarea de agoniști ai receptorilor GLP-1, agoniști duali ai receptorilor GIP/GLP-1, sau prin tehnici bariatrice chirurgicale sau endoscopice.[2]

Obiectivele terapiei medicale nutriționale (TMN) pentru persoanele cu suprapondere/obezitate sunt reprezentate de:

- Reducerea greutății corporale cu 5-10% din greutatea actuală în 6 luni;
  *Pentru IMC ≥35 kg/m^2, se pot considera reduceri ponderale mai mari.
- Menținerea scăderii ponderale obținute;
- Prevenția și tratarea comorbidităților asociate.[2]

42.1.3. Impactul scăderii ponderale asupra complicațiilor asociate supraponderii/obezității

Scăderea ponderală este indicată indiferent de magnitudinea acesteia, cu scopul prevenției/ remisiunii complicațiilor asociate. Reducerea între 3-7% a greutății corporale și menținerea acesteia pe termen lung ameliorează controlul glicemic, tensiunea arterială și profilul lipidic, iar reducerea susținută de cel puțin 10% a greutății corporale determină prevenția, dar și remisia prediabetului sau a diabetului zaharat tip 2(DZ2).[4]

Trialul clinic Diabetes Prevention Program (DPP) a fost primul studiu dedicat persoanelor cu exces ponderal și risc crescut pentru DZ2. Obiectivul principal al studiului DPP a fost atingerea și menținerea unei scăderi ponderale de cel puțin 7% din greutatea corporală, printr-un program de consiliere nutrițonală desfășurat în 24 săptămâni (16 sesiuni de consiliere individuală sau de grup), la care s-au adăugat 150 de minute de activitate fizică cu intensitate moderată pe săptămână. Strategia nutrițională din DPP a constat în estimarea aportului caloric zilnic pentru fiecare participant și recomandarea unui de deficit caloric între 500-1000 kcal/zi precum și reducerea consumului de grăsimi. Monitorizarea ulterioară a participanților care au atins obiectivul principal al studiului, a arătat reducerea riscului de DZ2 cu 58% la 2,8 ani, cu 28% la 15 ani și, respectiv, cu 24% la 28 ani de la finalizarea DPP.[5]

În paralel cu aceste dovezi privind prevenția diabetului, reducerea greutății corporale s-a dovedit eficientă și în ameliorarea factorilor de risc metabolic. Optimizarea greutății corporale cu cel puțin 5-15% ameliorează profilul lipidic, prin reducerea trigliceridelor, creșterea HDL-colesterolului și reducerea non-HDL-colesterolului, și, în același timp, favorizează atingerea obiectivelor tensionale sistolice și diastolice, precum și reducerea dozelor și a claselor de medicație antihipertensivă.[6] Îmbunătățirea statusului ponderal aduce schimbări favorabile și în prognosticul bolilor hepatice metabolice. Regresia steatozei hepatice a fost evidențiată în urma unei pierderi ponderale de minimum 5%, prin reducerea incluziunilor lipidice intracelulare, iar o diminuare a greutății corporale cu cel puțin 10% ameliorează steatohepatita dismetabolică prin reducerea gradului de inflamație și de fibroză hepatică.[6]

Tot în sfera complicațiilor digestive ale obezității, refluxul gastro-esofagian scade în intensitate și severitate atunci când se obține pierderea susținută de cel puțin 10% din greutate.[6]

Afecțiunile respiratorii, astmul bronșic și sindromul de apnee în somn, sunt impactate pozitiv de scăderea în greutate de cel puțin 7% prin ameliorarea simptomatologiei, a volumului expirator și a indexului apnee-hipopnee.[6]

Fertilitatea ambelor sexe este categoric ameliorată prin reducerea greutății corporale cu cel puțin 10% la femei, fiind stimulată ovulația, iar la bărbați prin reducerea cu cel puțin 5-10% fiind stimulată sinteza de testosteron.[6]

Scăderea ponderală cu cel puțin 5-10% reduce simptomatologia afecțiunilor osteo-articulare și, în egală măsură, a gradului de incontinență urinară.[6]

42.1.4. Recomandări generale

Ghidurile în vigoare, recomandă obținerea unui deficit caloric prin realizarea unei balanțe negative între aportul și consumul energetic și individualizarea recomandărilor nutriționale în funcție de nevoile nutriționale, comorbiditățile si preferințele personale, dar și de factorii culturali și socio-economici specifici.

Principiile generale ale terapiei nutriționale sunt :

- Realizarea unui deficit de 500-750 kcal/zi din aportul caloric zilnic (estimat prin jurnalizarea meselor și gustărilor);

*** Acest deficit este obținut, de regulă, prin limitarea necesarului caloric între 1200-1500 kcal/zi pentru femei și între 1500-1800 kcal/zi pentru bărbați.[3]

- Integrarea pacienților în programe de scădere ponderală structurate în sesiuni multiple, cu frecvență crescută, cel puțin 16 sesiuni în 6 luni, pentru menținerea motivației și a deficitului caloric pe termen lung;[4]
- În ceea ce privește proporția macronutrienților, sunt propuse multiple strategii nutriționale, cu proporții variabile între proteine, carbohidrați și lipide (diete cu aport caloric redus/foarte redus, diete moderat low-carb/very low carb, diete low-fat, diete high protein, diete vegetariene, vegane, dieta mediteraneană, dieta DASH etc.), însă niciuna nu demonstrat eficiență superioară față de celelalte în obținerea scăderii ponderale.[5,6,7]

Alte recomandări generale aduc în atenție evitarea consumului de alcool (având în vedere relația direct proporțională între consumul cronic de alcool și IMC) și evitarea consumului de carbohidrați cu absorbție rapidă, a sucurilor de fructe și băuturi îndulcite cu zahăr.[10]

De asemenea, se recomandă limitarea consumului zilnic de sare până la 2,5 g/zi atât la hipertensivi, cât și la normotensivi, astfel reducându-se cu aprox. 20% riscul de evenimente cardio-vasculare.[10,12]

Consensul Asociației Americane de Endocrinologie Clinică (AACE) evidențiază următoarele considerații terapeutice:

- Reducerea aportului de carbohidrați cu absorbție rapidă și favorizarea consumului de carbohidrați complecși și a fibrelor vor determina limitarea aportului caloric zilnic;
- Reducerea aportului de grăsimi va reduce aportul caloric zilnic;
- Creșterea aportului de proteine prin reducerea cantităților de carbohidrați și lipide va crește senzația de sațietate.[6]

42.1.5. Strategii nutriționale dovedite:

Dieta mediteraneană reprezintă unul dintre cele mai frecvente modele alimentare recomandate, ameliorând valorile glicemice, profilul lipidic și tensiunea arterială. Tiparul alimentar mediteranean încurajează consumul zilnic de fructe, legume, cereale integrale, pește si fructe de mare și al uleiului de măsline ca principală sursă de grăsimi, cantități mici sau moderate de lactate și ouă (cel mult 4 ouă/săptămână), vin în cantități mici/moderate și evitarea consumului de carne roșie și de carbohidrați cu absorbție rapidă. Studiul PREDIMED a evidențiat faptul că suplimentarea dietei mediteraneene cu ulei de măsline și nuci a determinat reducerea riscului de evenimente cardiovasculare cu 28-31% la indivizii cu risc cardiovascular crescut, atât în prezența, cât și în absența DZ2.[8,10] Pe lângă aceste beneficii, dieta mediteraneană și-a demonstrat superioritatea pe termen lung în reducerea riscului cardiovascular comparativ cu dieta cu conținut redus de grăsimi.[11]

Dieta cu conținut redus de grăsimi (low fat) a fost una din cele mai utilizate metode de scădere în greutate de-a lungul timpului. Aceasta se clasifică în :

- dietă cu conținut foarte redus de grăsimi (10% din totalul caloriilor);
- dietă cu conținut redus de grăsimi (20-30% din totalul caloriilor)

Reducerea aportului de grăsimi sub 10% determină reducere ponderală, dar este dificil de menținut pe termen lung. Reducerea moderată a acestora la 20-30%, de asemenea, susține pierderea în greutate, dar ajută ca dieta să fie mai ușor de acceptat și sustenabilă. Studiile au demonstrat că o reducere cu 10% din totalul grăsimilor a determinat o scădere ponderală de 4-5 kg la persoanele cu obezitate.[28]

Dieta cu conținut foarte redus (10%) este reprezentată de modele alimentare Ornish sau Pritkin și cuprinde 70-77% carbohidrați, 13-20% proteine și se bazează pe vegetale, legume bogate în fibre (60 g de fibre sau 30-40 g la 1000 kcal), leguminoase, fructe, cereale integrale, lactate degresate, pește și albuș de ou.[29]

Dieta cu conținut redus de grăsimi (20-30%) dintre care sub 10% grăsimi de natură saturată, pune accent pe vegetale, legume, leguminoase, fructe, cereale integrale, surse de proteină și lactate cu conținut redus de grăsimi.[29]

Rezultatele unor studii sugerează că restricționarea grăsimilor este benefică și pentru menținerea greutății.[28] În studiul Look AHEAD, participanții care au urmat o dietă hipocalorică, cu conținut redus de grăsimi, au obținut un succes moderat comparativ cu lotul ce a urmat alt plan alimentar, dar acesta nu a condus la îmbunătățirea controlului glicemic sau a factorilor de risc cardiovasculari.[33]

De-a lungul timpului, recomandările nutriționale au promovat reducerea aportului de grăsimi în prevenția și tratamentul obezității. Totuși, în ciuda raportării unui consum mai redus de grăsimi, rata obezității se află în creștere. O posibilă explicație constă în subestimarea aportului real de grăsimi, alături de creșterea consumului energetic total prin utilizarea produselor ”low-fat”, dar bogate în calorii.[28,29]

Pentru persoanele cu suprapondere /obezitate, care asociază DZ2 și insuficiență cardiacă, studiile au arătat că **dietele bogate în proteine** (30% proteine, 40% carbohidrați, 30% lipide) oferă beneficii suplimentare, reducând într-o măsură mai mare factorii de risc cardiovasculari (tensiunea arterială, HbA1c, colesterolul total și trigliceridele serice), comparativ cu dietele cu conținut standard

de proteine (15% proteine, 55% carbohidrați, 30% lipide), deși s-au obținut reduceri similare ale greutății și circumferinței abdominale.[9,10]

Pe lângă acestea, sunt citate studii care susțin eficiența în scăderea ponderală și a **dietelor cu conținut crescut de fibre** (prin creșterea aportului de fructe și legume și reducerea aportului de lipide).

Pentru ca aportul zilnic de fibre să fie considerat crescut, acesta trebuie să depășească necesarul zilnic recomandat:

- Pentru bărbați, aportul zilnic recomandat de fibre este de 38 g între 18-50 ani, respectiv de 30 g peste vârsta de 50 ani;[13]
- Pentru femei, aportul zilnic recomandat de fibre este de 25 g, între 18-50 ani, respectiv de 21 g peste vârsta de 50 ani.[13]

*** Creșterea aportului de fibre favorizează pierderea în greutate prin reducerea aportului caloric (având în vedere că alimentele bogate în fibre sunt hipocalorice și fără grăsimi) și prin creșterea sațietății (necesită un timp mai mare pentru masticație și întârzie golirea gastrică și, astfel, absorbția macronutrienților).[13,14,15]

În continuare vor fi prezentate **recomandările privind proporția carbohidraților în planurile nutriționale recomandate persoanelor cu exces ponderal**.

Ghidul Societății Europene de Nutriție Clinică și Metabolism (ESPEN) recomandă un aport mediu al carbohidraților între 55-60% din necesarul caloric zilnic, cu favorizarea consumului de carbohidrați cu index glicemic scăzut și al aportului de fibre, în timp ce consumul de carbohidrați cu absorbție rapidă este limitat sub 10% din aportul caloric zilnic.[16] Însă, în ultimii ani, trialurile clinice conturează reducerea cantității de carbohidrați ca strategie terapeutică pentru persoanele cu obezitate și DZ2.[17] În **dietele cu conținut redus de carbohidrați**, aportul de energie provine din consumul de proteine, lipide și legume fără amidon, fiind permise cantități mici de fructe, legume și cereale integrale.

Clasificarea dietelor în funcție de proporția carbohidraților: [17]

1. **Diete cu conținut foarte redus de carbohidrați** (very low carb):

- asigură un aport de carbohidrați limitat sub 20-50 g/zi;
- < 10% din necesarul caloric zilnic.

*** Un aport de carbohidrați sub 50 g/zi va genera cetogeneză prin activarea căii alternative de obținere de energie (lipoliză) și, de aceea, se regăsesc în literatura și sub denumirea de diete cetogenice.[17]

2. **Dietele cu conținut redus de carbohidrați** (low carb) :

- asigură un aport de carbohidrați sub 130 g/zi;
- < 26% din necesarul caloric zilnic.[17]

3. **Diete cu conținut moderat de carbohidrați** (moderate carb):

- asigură un aport de carbohidrați între 130-230 g/zi;
- între 26-45% din necesarul caloric zilnic.[17]

4. **Diete cu conținut crescut de carbohidrați (high carb):**

- recomandări nutriționale tradiționale;
- asigură un aport de carbohidrați mai mare de 230 g/zi;
- ≥ 45% din necesarul caloric zilnic.[17]

Unele dintre aceste diete sunt fundamentate pe mecanisme fiziopatologice specifice. Teoria carbohidrați-insulină subliniază relația direct proporțională între consumul de carbohidrați și secreția endogenă de insulină. Prin urmare, aceasta susține beneficiile dietelor low-carb în reducerea hiperinsulinismului asociat excesului ponderal și disglicemiei (prediabet și diabet) și în scăderea în greutate prin favorizarea lipolizei.[18] Însă, această teorie este contrazisă de o meta-analiză recentă ce a inclus 32 de studii privind intervențiile dietetice controlate. Aceasta a arătat că în dieta de tip low carb

(în care o parte din aportul de carbohidrați a fost înlocuit prin suplimentarea aportului de lipide), s-a observat o scădere a cheltuielii energetice și a ratei lipolizei și, în consecință, efectul a fost reducerea impactului asupra scăderii în greutate.[19]

Un studiu recent a comparat dieta very low carb (14% carbohidrați, 28% proteine, 58% lipide, sub 10% lipide saturate) cu dieta izocalorică low fat (53% carbohidrați, 17% proteine, 30% lipide, sub 10% lipide saturate) la adulții cu DZ2. Studiul a urmărit timp de 2 ani efectul de reducere a greutății corporale prin cele două diete, prin deficit caloric de 500-1000 kcal/zi, în asociere cu activitate fizică. Rezultatele studiului au evidențiat o scădere medie similară în cele două grupuri, prin cele 2 tipuri de dietă de aprox. 9,1% la 1 an și 6,7% la 2 ani.[20]

O altă meta-analiză a 10 trialuri clinice randomizate (1376 participanți) a investigat efectele metabolice și ponderale al dietelor cu conținut redus și moderat de carbohidrați (carbohidrați ≤ 45% din necesarul caloric zilnic), comparativ cu al dietelor cu conținut crescut de carbohidrați (carbohidrați 45-60% din necesarul caloric zilnic) la persoanele adulte cu DZ2. Durata de urmărire a participanților în trialurile incluse a variat între 3-24 luni. Participanții care au urmat diete low-carb au primit recomandarea de a compensa deficitul caloric prin creșterea aportului de proteine și/sau lipide. Parametrii analizați au fost: HbA1c, greutate, IMC, circumferința abdominală, LDL-colesterol.

Rezultate:

- Fără modificări semnificative în dietele low-carb, comparativ cu dietele high-carb pentru greutate corporală, IMC și circumferința abdominală;
- În primele 3-6 luni, reducerea HbA1c cu 0,34% pentru participanții cu diete low-carb față de cei cu diete high-carb;
- Efectul de reducere a HbA1c s-a corelat cu limitarea aportului de carbohidrați, aportul cel mai mic de carbohidrați (57 g/zi) determinând cea mai mare reducere a HbA1c;
- La 1 an și în cadrul urmăririi ulterioare nu s-au observat modificări ale HbA1c ca urmare a celor două tipuri de dietă;
- Nu s-au constatat diferențe ale valorii serice pentru LDL-colesterol între dieta low- carb și dieta high- carb.

În concluzie, dietele low-carb oferă beneficii de scurtă durată (sub 1 an), dar acestea nu se mențin pe termen lung, comparativ cu dietele low-fat și dietele high carb.[21]

42.1.6. Recomandări nutriționale pentru pacienții tratați cu medicație anti-obezitate

Atunci când terapia medicală nutrițională se asociază cu administrarea cu viză ponderală a agoniștilor receptorilor GLP-1 sau agoniștilor duali ai receptorilor GIP/GLP-1, este necesară prevenția și ameliorarea efectelor adverse gastro-intestinale prin măsuri nutriționale specifice:

- Aport frecvent de mese/gustări de mici dimensiuni bogate în nutrienți;
- Limitarea consumului de alimente bogate în grăsimi și/sau condimentate excesiv;
- Limitarea consumului de alcool și al băuturilor carbogazoase.

Dacă efectele gastro-intestinale sunt prezente, se va administra pentru o durată scurtă de timp medicație simptomatică (antiemetice, inhibitori de pompă de protoni, suplimente pentru tulburările de tranzit).

În cazul în care pacienții nu își pot asigura aportul zilnic adecvat de proteine, fibre, lichide și micronutrienți, se recomandă suplimentare, până la remiterea simptomelor, cu băuturi proteice (shake-uri proteice) și vitamine pentru prevenția/corectarea malnutriției.[22]

Înainte de inițierea medicației anti-obezitate se recomandă **screeningul factorilor de risc pentru malnutriție**:

- Vârstă înaintată;
- Obezitate;

***În contextul unei alimentații hipercalorice, dar deficitară în micronutrienți, al absorbției reduse a nutrienților datorită inflamației cronice și a stresului oxidativ, al deficitului de masă musculară asociat cu excesul masei grase.

- Boli cronice: insuficiență renală, insuficiență cardiacă, afecțiuni gastro-intestinale;
- Intervenții chirurgicale în sfera tractului digestiv, inclusiv chirurgia bariatrică în istoricul personal al pacientului;
- Adicții de alcool, droguri sau medicație psiho-activă prezentă;
- Tulburări de comportament alimentar;
- Efecte adverse gastro-intestinale prezente;
- Afectarea dentiției;
- Pierdere involuntară în greutate ≥5 kg în ultima lună sau ≥10 kg în ultimele 6 luni;
- Status socio-economic precar și dietă restrictivă.[22]

Necesarul caloric recomandat pentru persoanele tratate cu medicație anti-obezitate variază între 1200-1500 kcal/zi pentru femei și între 1500-1800 kcal/zi pentru bărbați. Reducerea semnificativă a masei slabe și a forței musculare reprezintă semne indirecte de aport caloric insuficient.[22,23]

Aportul zilnic de proteine variază între 10-35% din necesarul caloric, fiind necesară o cantitate de >60-75 g/zi, până la 1,5 g proteine/kgc/zi. Se recomandă creșterea aportului proteic >1,5 g proteine/kgc/zi la persoanele cu proceduri bariatrice cu risc de malabsorbție.[22,24,25]

Aportul zilnic de carbohidrați se încadrează între 45-65% din necesarul caloric (135-245 g/zi pentru femei, respectiv 170-290 g/zi pentru bărbați, în acord cu necesarul caloric recomandat). Principalele efecte secundare ale restricției severe a carbohidraților (diete very low carb) sunt cetogeneza, deshidratarea, riscul de infecții urinare, deficitul de micronutrienți și diselectrolitemii.[22,24,26]

Aportul zilnic de lipide variază între 20-35% din necesarul caloric (25-60 g/zi pentru femei, respectiv 35-70 g/zi pentru bărbați), având rol în absorbția vitaminelor liposolubile și excreția acizilor biliari. Se vor evita grăsimile saturate și creșterea consumului de acizi grași mono- și polinesaturați.[22,24]

Se recomandă consumul zilnic de fibre între 21-25 g/zi pentru femei și între 30-38 g/zi pentru bărbați, cu rol în reducerea episoadelor de constipație (se pot administra suplimente cu fibre pentru persoanele ce nu ating aportul zilnic prin consumul de fructe, legume și cereale integrale).[22,24]

Pentru a preveni deshidratarea, se subliniază importanța aportului de fluide ≥2-3 litri/zi, prin favorizarea consumului de apă, băuturi non- și hipocalorice și evitarea abuzului de cafea (efect diuretic) și de alcool.[22,27]

42.1.7. Dietele cu aport energetic redus (low energy) și foarte redus (very low energy)

Dietele care oferă un aport de peste 1200 kcal/zi sau mai mult, sunt considerate diete hipocalorice echilibrate. În practica clinică, însă, poate fi necesară o reducere suplimentară a aportului caloric, caz în care se recurge la dietele cu aport energetic redus și foarte redus.[42]

Dietele cu aport energetic redus (low-energy) și dietele cu aport energetic foarte redus (very low-energy) sunt strategii nutriționale utilizate în gestionarea excesului ponderal și al obezității.

Aceste regimuri alimentare urmăresc reducerea aportului caloric sub nivelul necesar pentru menținerea greutății corporale, astfel încât organismul este nevoit să utilizeze rezervele de energie stocate, în special grăsimile, în vederea producerii de energie. Acestea au potențialul de a genera pierderi rapide și semnificative în greutate, dar, întrucât ele pot provoca dezechilibre nutriționale, în special cele cu aport energetic foarte redus, ele trebuie implementate doar sub supraveghere medicală și pentru

perioade bine delimitate.[30] Rata observată de scădere în greutate este de până la 2,5 kg/săptămână în primele 4 până la 6 săptămâni de intervenție, iar după săptămâna 6, aceasta se reduce la 0,8 kg/săptămână. [31]

Dietele cu aport energetic redus (800-1200 kcal/zi) se iau în considerare la persoanele cu obezitate care asociază sau nu DZ2, sau la persoanele cu suprapondere și DZ2.[30] Dietele cu aport energetic foarte redus (sub 800 kcal/zi) se iau în considerare la persoanele cu obezitate care necesită o scădere rapidă în greutate, de exemplu în pregătirea pentru o intervenție chirurgicală.[30]

Studiul DiRECT, un studiu multicentric randomizat și controlat, care a urmărit 306 de participanți, a demonstrat că o dietă cu aport energetic foarte redus (800 kcal) a determinat o pierdere în greutate de peste 15 kg la 24 % din participanții din grupul de intervenție, și remisia DZ2 la 46% din cazuri după 1 an, comparativ cu absența scăderii în greutate și remisia diabetului la doar 4% din grupul de control.[32]

La 24 de luni, s-a observat însă o recuperare a greutății cu o medie a reducerii ponderale de 7,6 kg față de valorile inițiale, iar procentul de remisiune a DZ2 a scăzut la 36%. Până în februarie 2023, peste 2000 de persoane cu DZ2 au urmat acest program înregistrând o pierdere medie în greutate de 7,2 kg la o lună și 13,4 kg la 3 luni. Rezultatele sugerează că această scădere ponderală este menținută în timp, iar aproximativ 50% din participanți au atins remisia diabetului la 1 an.[34]

Aceste regimuri alimentare nu sunt recomandate spre a fi utilizate pe termen lung în vederea gestionării obezității, durata lor fiind de maximum 12 săptămâni. De asemenea, ele trebuie să fie complete nutrițional, iar pacientul să beneficieze de supravegherea si sprijinul unui medic nutriționist sau dietetician autorizat. Acesta trebuie să îi ofere și sfaturi privind reintroducerea unei game mai variate de alimente ce vor facilita tranziția către o dieta echilibrată nutrițional și sustenabilă pe termen lung.[30]

Aproximativ 25% din pierderea totală de greutate este reprezentată de masa corporală slabă, astfel încât nu trebuie neglijată importanța recomandării unor niveluri adecvate de activitate fizică de rezistență, ce vor contribui la refacerea masei musculare pierdute, poate chiar și la îmbunătățirea ulterioară a acesteia.[31]

De asemenea, este importantă informarea pacientului privind riscurile (recâștigarea în greutate, aritmia, constipația, meteorismul, fatigabilitatea, vertijul, căderea temporară a parului, colelitiaza).[30,31]

Căderea părului, determinată de pierderea în greutate, este reprezentată de efluviul telogen. Foliculii piloși de pe scalp se află în faza anagenă - de creștere (90%). Aceștia însă pot intra prematur în faza de repaus după un eveniment stresant, ceea ce duce la căderea difuză a părului, de obicei la 2-3 luni după eveniment. Intensitatea este direct proporțională cu greutatea pierdută și forma acută de efluviu telogen se remite spontan cu regenerarea completă a părului. De obicei, efluviul telogen apare la o scădere în greutate de 15,21% din greutatea corporală sau la un ritm de scădere în greutate de aproximativ 3,54 kg/lună, iar femeile și vârstnicii sunt mai predispuși față de bărbați și tineri.[35]

Dietele care includ produse de substituție a meselor pot contribui la menținerea unei alimentatații echilibrate din punct de vedere nutrițional, și la menținerea pierderii în greutate. Acestea pot înlocui una sau două mese principale ale zilei cu produse special formulate, ce oferă un conținut controlat de calorii și care conțin toți macro- și micronutrienții. De asemenea, se recomandă două gustări zilnice ce constau în fructe, legume sau batoane dietetice, consumul zilnic de calorii fiind între 1200-1500 kcal.[33] Un exemplu în acest sens este reprezentat de programul NHS Type 2 Diabetes Remission Programme (NHS T2DR) - program național destinat persoanelor cu DZ2 recent diagnosticat din Marea Britanie și inspirat din rezultatele studiului DiRECT, a reprezentat o intervenție comportamentală pe o perioadă de 12 luni, implementat la scară largă în viața reală cu scopul susținerii pierderii în greutate și obținerii remisiei diabetului. Acesta a constat într-o fază inițială de 3 luni de dietă cu înlocuirea totală a meselor, urmată de o perioadă de menținere. Un procent de 55% dintre participanți l-au finalizat, dintre care 27% au obținut remisia diabetului și o pierderea medie în greutate de 14,8 kg.[36]

42.1.8. Restricția energetică intermitentă (Postul intermitent)

Restricția energetică intermitentă a înregistrat o creștere a interesului ca alternativă a strategiilor convenționale de scădere a greutății corporale. Pe lângă reducerea ponderală, acesta poate influența sănătatea metabolică prin sincronizarea ritmului circadian, modificări în microbiota intestinală ce pot contribui la beneficii imunologice și metabolice și modificări în comportamente ale stilului de viață: somn, dietă, activitate fizică.[40]

Postul intermitent constă în alternarea perioadelor de alimentație cu perioade de post complet sau aport caloric redus.[38]

Clasificarea restricției energetice intermitente:

1. **Restricție energetică intermitentă – dieta 5:2**

- Constă în restricționarea aportului caloric la 500 kcal/zi la femei și 600 kcal/zi la bărbați de 2 ori pe săptămână în zile neconsecutive;
- Trialul clinic randomizat EARLY, realizat pe adulți chinezi cu suprapondere sau obezitate și DZ2 în stadiu incipient, a constatat că dieta 5:2, utilizând preparate înlocuitoare de mese, poate îmbunătăți controlul glicemic și poate duce la pierdere în greutate pe termen scurt comparativ cu administrarea de metformin sau empagliflozin.[37]

2. **Restricție energetică intermitentă – post alimentar în zile alternative**

- Constă în zile cu aport alimentar ad libitum (fără restricții) alternate cu zile de post, în care aportul energetic este fie nul (consum exclusiv de lichide non-calorice), fie limitat la 20-30% din aportul caloric obișnuit.[38]

3. **Restricție energetică intermitentă – alimentație cu timp restricționat**

- Presupune o perioadă zilnică de post de 14 până la 16 ore, urmată de o fereastră de alimentație ad libitum, cu o durată cuprinsă între 8 si 10 ore;
- Prezintă o variabilitate ridicată în ceea ce privește structura temporală, fereastra putând varia între 12-21 de ore pe zi;
- Spre deosebire de regimul 5:2 și postul alimentar în zile alternative, nu vizează reducerea aportului energetic ca obiectiv principal, ci menținerea unui interval constant de alimentație cu scopul obținerii unor beneficii metabolice [38]

Studiul MATADOR, un trial clinic randomizat realizat în Australia pe 61 de bărbați obezi randomizați în două grupuri: cu restricție continuă și restricție intermitentă, a demonstrat eficiența superioară a celui din urmă, conducând la pierderi mai mari de greutate și adipozitate, atenuarea termogenezei adaptive și o menținere mai bună a greutății pe termen lung.[39]

Printre efectele secundare ale postului intermitent enumerăm: cefalee, greață, constipație, vertij, schimbări ale dispoziției, letargie, poliurie, deshidratare, hipoglicemie.[41]

În concluzie, strategiile nutriționale bazate pe dovezi susțin intervențiile medicale nutriționale adaptate fiecărui individ. Acestea integrează reducerea aportului caloric, optimizarea calității alimentației și, în anumite cazuri, modele nutriționale structurate sau diete speciale. Acestea contribuie eficient la scăderea ponderală, reducerea riscurilor cardiometabolice și, în unele situații, la remisia DZ2.

Bibliografie:

1. World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2025 [Internet]. London: World Obesity Federation; 2025 [cited 2025 Jul 20]. Available from: https://data.worldobesity.org/publications/world-obesity-atlas-2025-v6.pdf

2. Busetto L, Dicker D, Frühbeck G, Halford JCG, Sbraccia P, Yumuk V, Goossens GH. A new framework for the diagnosis, staging and management of obesity in adults: an EASO position statement. Obes Facts. 2024;30:2395–2399.

3. Yumuk V, Frühbeck G, Oppert JM, Woodward E, Toplak H; Executive Committee of the European Association for the Study of Obesity. Multidisciplinary obesity management in adults: EASO Position Statement. Obes Facts. 2024;30:2399.
4. American Diabetes Association. Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes: Standards of care in diabetes—2025. Diabetes Care. 2025;48(Suppl 1):S167–S180. doi:10.2337/dc25-S008
5. Crandall JP, Dabelea D, Knowler WC, Nathan DM, Temprosa M; on behalf of the DPP Research Group. The Diabetes Prevention Program and its Outcomes Study: NIDDK's journey into the prevention of type 2 diabetes and its public health impact. Diabetes Care. 2025;48(7):1101–1111. doi:10.2337/dc25-0014
6. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. Endocr Pract. 2025;31(Suppl 1):1–82.
7. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2023;44(39):4043–4140. doi:10.1093/eurheartj/ehad192
8. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. N Engl J Med. 2018;378(25):e34. doi:10.1056/NEJMoa1800389
9. Evangelista LS, Jose MM, Sallam H, Serag H, Golovko G, Khanipov K, Hamilton MA, Fonarow GC. High-protein vs. standard-protein diets in overweight and obese patients with heart failure and diabetes mellitus: findings of the Pro-HEART trial. ESC Heart Fail. 2021;8(2):1064–1073. doi:10.1002/ehf2.13213
10. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, Christodorescu RM, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2023;44(39):4043–4140. doi:10.1093/eurheartj/ehad192
11. Delgado-Lista J, Alcala-Diaz JF, Torres-Peña JD, Quintana-Navarro GM, Fuentes F, Garcia-Rios A, et al. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): a randomised controlled trial. Lancet. 2024;403(10320):1255–1267. doi:10.1016/S0140-6736(24)00454-4
12. He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt reduction to prevent hypertension and cardiovascular disease: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020;75(6):632–647. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.055
13. Hajar R. Hypertension: A Clinical Guide. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. [Updated 2023 Jul 3]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559033/
14. Raben A, Tagliabue A, Christensen NJ, Madsen J, Holst JJ, Astrup A. Resistant starch: the effect on postprandial glycemia, hormonal response, and satiety. Am J Clin Nutr. 1994;60(4):544–551. doi:10.1093/ajcn/60.4.544
15. Institute of Medicine (US) Subcommittee on Military Weight Management. Weight management: state of the science and opportunities for military programs. Washington (DC): National Academies Press (US); 2004.

16. e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism. e-SPEN Eur e-J Clin Nutr Metab. 2009;4:e304–e307.
17. Unwin D, Haslam D, Livesey G. Low-carbohydrate diets in the management of obesity and type 2 diabetes: a review from clinicians using the approach in practice. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(7):2557. doi:10.3390/ijerph17072557
18. Ludwig DS, Ebbeling CB. The carbohydrate-insulin model of obesity: beyond "calories in, calories out." JAMA Intern Med. 2018;178(8):1098–1103. doi:10.1001/jamainternmed.2018.2933
19. Hall KD, Guo J. Obesity energetics: body weight regulation and the effects of diet composition. Gastroenterology. 2017;152(7):1718–1727.e3. doi:10.1053/j.gastro.2017.01.052
20. Kakoschke N, Zajac IT, Tay J, et al. Effects of very low-carbohydrate vs. high-carbohydrate weight loss diets on psychological health in adults with obesity and type 2 diabetes: a 2-year randomized controlled trial. Eur J Nutr. 2021;60(8):4251–4262. doi:10.1007/s00394-021-02587-z
21. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. BMJ Open Diabetes Res Care. 2017;5(1):e000354. doi:10.1136/bmjdrc-2016-00035
22. Almandoz JP, Wadden TA, Tewksbury C, Apovian CM, Fitch A, Ard JD, Li Z, Richards J, Butsch WS, Jouravskaya I, Vanderman KS, Neff LM. Nutritional considerations with antiobesity medications. Obesity (Silver Spring). 2022;30(2):243–253. doi:10.1002/oby.24067
23. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. Circulation. 2014;129(25 Suppl 2):S102–S138.
24. U.S. Department of Agriculture, U.S. Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans, 2020–2025. 9th ed. Washington (DC): U.S. Government Publishing Office; 2020. Available from: https://www.dietaryguidelines.gov/resources/2020-2025-dietary-guidelines-online-materials
25. Trouwborst I, Verreijen A, Memelink R, Zijlstra R, van Loon LJC, de Groot LCPGM. Exercise and nutrition strategies to counteract sarcopenic obesity. Nutrients. 2018;10(5):605. doi:10.3390/nu10050605
26. Muscogiuri G, El Ghoch M, Colao A, Hassapidou M, Yumuk V, Busetto L. European guidelines for obesity management in adults with a very low-calorie ketogenic diet: a systematic review and meta-analysis. Obes Facts. 2021;14(2):222–245. doi:10.1159/000514210
27. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes: the Essential Guide to Nutrient Requirements. Washington (DC): National Academies Press; 2006.
28. Weight Management: State of the Science and Opportunities for Military Programs. Institute of Medicine (US) Subcommittee on Military Weight Management.Washington (DC): National Academies Press (US); 2004.
29. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report Diabetes Care 2019
30. Overweight and obesity management NICE guideline Published: 14 January 2025
31. The Effects of Very Low Energy Diets and Low Energy Diets with Exercise Training on Skeletal Muscle Mass: A Narrative Review Arash Ardavani, Hariz Aziz, Ken Smith, Philip J Atherton, Bethan E Phillips, Iskandar Idris
32. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial Michael Ej Lean , Wilma S Leslie , Alison C Barnes , Naomi Brosnahan , George Thom, Louise McCombie , Carl Peters , Sviatlana Zhyzhneuskaya, Ahmad Al-Mrabeh , Kieren G Hollingsworth, Angela M Rodrigues, Lucia Rehackova, Ashley J Adamson, Falko F Sniehotta, John

C Mathers, Hazel M Ross , Yvonne McIlvenna , Renae Stefanetti, Michael Trenell , Paul Welsh, Sharon Kean, Ian Ford, Alex McConnachie, Naveed Sattar, Roy Taylor
33. The Look AHEAD Study: A Description of the Lifestyle Intervention and the Evidence Supporting The Look AHEAD Research Group
34. Total Diet Replacement Within an Integrated Intensive Lifestyle Intervention for Remission of Type 2 Diabetes: Lessons From DiRECT
35. Jarvis C Noronha, George Thom, Michael E J Lean
36. Telogen Effluvium Associated With Weight Loss: A Single Center Retrospective Study Da-Hyun Kang,Soon-Hyo Kwon,Woo-Young Sim,Bark-Lynn Lew
37. Early findings from the NHS Type 2 Diabetes Path to Remission Programme: a prospective evaluation of real-world implementation Jonathan Valabhji, Tessa Gorton, Emma Barron, Soraya Safazadeh, Fiona Earnshaw, Clare Helm, Martin Virr, John Kernan, Shaun Crowe, Paul Aveyard, John Wilding, Tony Willis, Louisa Ells, Simon O'Neill, Elizabeth Robertson, Susan Jebb, Roy Taylor, Chirag Bakhai
38. A 5:2 Intermittent Fasting Meal Replacement Diet and Glycemic Control for Adults With Diabetes: The EARLY Randomized Clinical Trial Lixin Guo, Yue Xi, Wenbo Jin, Huijuan Yuan , Guijun Qin, Shuchun Chen, Lihui Zhang , Yu Liu, Xingbo Cheng , Wen Liu , Dongni Yu
39. A meta-analysis comparing the effectiveness of alternate day fasting, the 5:2 diet, and time-restr icted eating for weight loss Paloma Elortegui Pascual, Maryann R Rolands, Alison L Eldridge, Amira Kassis, Fabio Mainardi, Kim-Anne Lê, Leonidas G Karagounis, Philipp Gut, Krista A Varady
40. Intermittent energy restriction improves weight loss efficiency in obese men: the MATADOR study N M Byrne, A Sainsbury, N A King, A P Hills, R E Wood
41. INTERMITTENT FASTING AND HUMAN METABOLIC HEALTH Ruth E Patterson, Gail A Laughlin, Dorothy D Sears, Andrea Z LaCroix, Catherine Marinac, Linda C Gallo, Sheri J Hartman, Loki Natarajan, Carolyn M Senger, María Elena Martínez, Adriana Villaseñor
42. Intermittent Fasting: Benefits, Side Effects, Quality of Life, and Knowledge of the Saudi Population Hani Shalabi, Abdulrahman S Hassan IV, Faris A AL-Zahrani, Abdullah H Alarbeidi, Mohammed Mesawa, Hisham Rizk, Abrar A Aljubayri
43. Management of Obesity in Adults: European Clinical Practice GuidelinesConstantine Tsigos a,*, Vojtech Hainer b, Arnaud Basdevant c, Nick Finer d, Martin Fried e, Elisabeth Mathus-Vliegen f, Dragan Micic g, Maximo Maislos h, Gabriela Roman i, Yves Schutz j, Hermann Toplak k, Barbara Zahorska-Markiewicz l; for the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity

Capitolul 42.2. Activitate fizică și intervenții comportamentale

Adrian Cureniuc, Diana Morariu, Cătălina Porojnicu

42.2.1. Introducere

Activitatea fizică și intervențiile comportamentale sunt două componente de bază pentru tratamentul obezității, contribuind la reducerea masei grase, îmbunătățirea parametrilor metabolici și menținerea rezultatelor pe termen lung. Eficiența lor, însă, crește atunci când sunt incluse în cadrul programelor structurate de schimbare a stilului de viață, mai ales în asociere cu intervenții nutriționale și suport psihologic. Intervențiile din sfera cognitiv-comportamentale ajută la creșterea aderenței, la automonitorizare, la controlul stresului și în prevenirea recăderilor.[1-6]

Pentru medicii implicați în managementul obezității și bolilor metabolice, prescrierea corectă a activității fizice și aplicarea tehnicilor comportamentale sunt competențe esențiale.

Activitatea fizică este una dintre cele 3 componente principalele ale consumului energetic total, alături de metabolismul bazal (energia necesară funcțiilor vitale în repaus), și efectul termic al alimentelor (energie consumată pentru digestie, absorbție și metabolizare). În prezent, dovezile științifice susțin beneficiile activității fizice în ameliorarea parametrilor clinici și paraclinici, indiferent de indicele de masă corporală (IMC) sau de gradul de scădere ponderală obținut.[1]

Activitatea fizică, atunci când este practicată în mod regulat, este asociată cu o prevalență mai redusă a factorilor de risc cardiovasculari, precum hipertensiunea arterială esențială, valorile crescute ale LDL-colesterolului, scăderea HDL-colesterolului, nivelurile crescute ale trigliceridelor și ale glicemiei. De asemenea, studiile epidemiologice indică o incidență mai scăzută a afecțiunilor cronice cu impact major asupra sănătății publice, inclusiv diabet zaharat tip 2 (DZ2), bolile cardiovasculare și anumite tipuri de neoplazii, la persoanele active fizic.[2]

Pacienții trebuie informați că schimbarea comportamentului sedentar în favoarea unui stil de viață activ pe parcursul zilei, aduce beneficii semnificative pentru sănătate, independent de nivelul de activitate fizică efectuat în mod regulat. Chiar și acțiuni simple (ridicarea de pe scaun la fiecare 30–60 de minute, scurte perioade de mers, efectuarea de exerciții ușoare) pot contribui la reducerea riscurilor metabolice asociate cu sedentarismul. Conform ghidurilor în vigoare ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), se recomandă practicarea activității fizice aerobe cu intensitate moderată, cu durată de cel puțin 30 de minute în majoritatea zilelor săptămânii, totalizând între 150 și 300 de minute pe săptămână. De asemenea, se indică practicarea de activitate fizică anaerobă, de tip forță și/sau de rezistență, în cel puțin două zile ale săptămânii. Se subliniază ferm și necesitatea reducerii timpului petrecut în repaus sau inactivitate prelungită.[3]

42.2.2. Efectele activității fizice asupra compoziției corporale

Activitatea fizică are un impact semnificativ asupra compoziției corporale, în special în contextul intervențiilor pentru scădere ponderală. Printre principalele efecte fiziologice se numără: scăderea aportului caloric total, stimularea lipolizei în depozitele viscerale și oxidării acizilor grași liberi, protecția masei musculare pe parcursul pierderii în greutate, precum și menținerea activității metabolice bazale, care tinde să scadă adaptativ în timpul restricțiilor calorice severe. Astfel, prin integrarea activității fizice în strategia terapeutică, deficitul energetic necesar reducerii ponderale poate fi obținut într-un mod mai sustenabil. O pierdere în greutate semnificativă și susținută pe termen lung (în medie 2 kg) poate fi obținută prin exerciții fizice, atât aerobe, cât și de rezistență la adulți, femei și bărbați cu exces ponderal sau obezitate. Cu toate acestea, intervențiile bazate exclusiv pe dietă conduc, în general, la o pierdere în greutate mai mare (în medie 4 kg). Cea mai eficientă abordare este

combinarea exercițiilor fizice cu modificări dietetice, care poate duce la o pierdere ponderală medie de aproximativ 6 kg, conform datelor din literatură.[4,5,6]

Intervențiile comportamentale care includ activitate fizică se asociază de asemenea cu scăderea greutății corporale, a masei adipoase, a circumferinței taliei și a factorilor de risc cardiometabolic la persoanele cu obezitate de gradul II și III. În cazul adulților de vârstă înaintată, efectuarea doar a exercițiilor fizice fără intervenție nutrițională a dus la îmbunătățirea funcției fizice, chiar dacă pierderea ponderală a fost una minimă. Însă, atunci când exercițiile fizice au fost combinate cu modificări alimentare, s-a observat o încetinire a pierderii masei musculare și osoase, un efect frecvent asociat cu restricțiile calorice aplicate izolat.[7,8,9]

În ceea ce privește efectele pe termen lung, Washburn și colab. au evidențiat că există dovezi limitate care să susțină superioritatea unui anumit tip de intervenție (exerciții fizice, dietă sau combinația acestora) în prevenirea recâștigului ponderal sau în menținerea îmbunătățirilor factorilor de risc cardiovasculari.[5] Date importante provin din studiul clinic randomizat Look AHEAD (Action for Health in Diabetes), în care un subgrup de 1019 participanți cu exces ponderal sau obezitate și DZ2 a fost monitorizat timp de opt ani. Intervenția comportamentală intensivă a presupus creșterea activității fizice până la 175 de minute pe săptămână, alături de reducerea aportului caloric la 1200–1800 kcal/zi. După un an, s-au observat modificări semnificative ale compoziției corporale, iar pe parcursul celor opt ani, greutatea corporală, masa de grăsime și masa slabă au fost semnificativ mai reduse în grupul de intervenție comparativ cu grupul de control, care a beneficiat doar de sprijin educațional privind diabetul.[10]

În ansamblu, dovezile din studii de mari dimensiuni și din meta-analize confirmă că activitatea fizică contribuie semnificativ la îmbunătățirea compoziției corporale. Persoanele sedentare, în special cele cu un nivel ridicat de grăsime viscerală, acumulează frecvent depozite ectopice localizate în ficat, inimă, pancreas și mușchiul scheletic, un factor de risc important pentru bolile cardiovasculare. În acest sens, o meta-analiză a demonstrat că intervențiile bazate pe activitate fizică, pot reduce grăsimea pericardică și intrahepatică. Efectul asupra ficatului însă, este mai pronunțat atunci când exercițiile sunt combinate cu intervenții nutriționale și o scădere semnificativă în greutate. De asemenea, antrenamentul de tip aerob, spre deosebire de cel de rezistență, s-a dovedit eficient în reducerea grăsimii viscerale abdominale și a evidențiat o tendință de ameliorare a steatozei hepatice la adulții cu exces ponderal și DZ2. Prin urmare, exercițiile aerobice sunt susținute de dovezi solide ca metodă eficientă de reducere a grăsimii viscerale.[11,12]

În acest context, activitatea fizică trebuie evaluată și prescrisă luând în considerare patru parametri fundamentali: tipul, durata, intensitatea și frecvența exercițiului fizic.

42.2.3. Tipul exercițiilor fizice

Tipul exercițiilor fizice influențează diferențiat rezultatele asupra compoziției corporale și markerilor metabolici. Într-un studiu clinic efectuat pe 136 de adulți cu obezitate abdominală, participanții au fost împărțiți în patru grupuri: control, antrenament de rezistență, antrenament aerobic și antrenament combinat. După o perioadă de 6 luni, s-au observat următoarele rezultate:[13]

- Grupurile care au efectuat antrenament aerobic și antrenament combinat au înregistrat o pierdere medie de aproximativ 3 kg de grăsime corporală;
- Grupurile cu antrenament de rezistență și antrenament combinat au obținut o creștere de aproximativ 1 kg de masă musculară;
- Grupul combinat a avut cele mai bune rezultate în ceea ce privește îmbunătățirea sensibilității la insulină și creșterea capacității funcționale.

42.2.4. Durata exercițiilor

Ghidurile actuale pentru gestionarea obezității subliniază importanța creșterii volumului activității fizice, în special prin extinderea duratei de efectuare a exercițiilor, ca parte integrantă a intervențiilor terapeutice. Deși s-a presupus inițial că un volum mai mare de activitate fizică determină pierderi ponderale mai consistente, unele studii clinice recente contrazic această relație liniară.

Astfel, într-un studiu randomizat publicat în 2015, care a inclus 300 de persoane cu obezitate, participanții au fost repartizați în două grupuri: unul cu volum mic și altul cu volum mare de exerciții fizice. Rezultatele au arătat că ambele grupuri au obținut pierderi similare în greutate și în circumferința taliei, dar volumul mai mare de exerciții s-a asociat cu îmbunătățiri semnificative ale capacității cardiorespiratorii.[14]

Într-un alt studiu longitudinal, desfășurat pe o perioadă de 18 luni, două grupuri de participanți au urmat același plan alimentar, dar cu obiective diferite de activitate fizică. Diferențele în greutate între cele două grupuri au devenit semnificative după 12–18 luni, însă s-au redus ulterior, odată cu scăderea nivelului de activitate fizică. Cu toate acestea, participanții care au menținut un nivel ridicat de efort fizic au păstrat și o pierdere ponderală mai mare, susținând astfel rolul activității fizice în menținerea greutății corporale pe termen lung.[15,16]

42.2.5. Intensitatea exercițiului fizic

Un număr tot mai mare de studii recente s-au concentrat asupra antrenamentului pe intervale de intensitate mare (HIIT), ca alternativă eficientă la exercițiile aerobice tradiționale. Meta-analizele disponibile sugerează că HIIT poate determina reducerea grăsimii corporale totale, precum și a grăsimii viscerale.[17-19] Cu toate acestea, nu este încă clar dacă HIIT este mai eficient decât exercițiile de intensitate moderată susținută, în special atunci când durata totală a antrenamentelor este mai redusă în cazul programelor HIIT. Un avantaj clar al HIIT constă în îmbunătățirile semnificative ale capacității cardiorespiratorii, precum și în îmbunătățirea unor parametri cardiometabolici (tensiune arterială, sensibilitate la insulină, VO_2max). Totuși, este important de menționat că majoritatea studiilor incluse în meta-analize au fost de scurtă durată și au avut dimensiuni reduse ale eșantionului. Într-unul dintre cele mai ample și de lungă durată studii realizate până în prezent, Roy și colab. au evaluat efectele HIIT comparativ cu exercițiile aerobice convenționale. Participanții au avut libertatea de a alege între un program de tip HIIT (3 zile/săptămână, nesupravegheat) și un program de exerciții zilnice de intensitate moderată (30 de minute/zi). După un an de intervenție, nu s-au observat diferențe semnificative între cele două grupuri în ceea ce privește greutatea corporală sau grăsimea abdominală.[20] Aceste rezultate sugerează că, în contextul pierderii în greutate, intensitatea activității fizice poate fi mai puțin relevantă decât volumul total al energiei consumate sau aderența pacientului la programul propus. Cu toate acestea, HIIT rămâne o opțiune viabilă și eficientă pentru îmbunătățirea capacității funcționale și a parametrilor cardiometabolici, mai ales în cazul persoanelor cu timp limitat disponibil pentru exercițiu.

42.2.6. Frecvență

Un studiu care a inclus femei cu diagnostic de status supraponderal a comparat două regimuri de exerciții fizice cu același volum total săptămânal (300 de minute), dar cu frecvențe diferite: 6 zile/săptămână, câte 50 de minute versus 3 zile/săptămână, câte 100 de minute. Surprinzător, grupul cu frecvență mai redusă a înregistrat o pierdere ponderală mai mare, însă mecanismul exact nu a putut fi clarificat, posibil fiind influențat de diferențe de complianță sau de activități fizice suplimentare nestructurate.[21] În paralel, dovezile din literatura recentă sugerează că întreruperea frecventă a perioadelor de comportament sedentar (de exemplu, statul prelungit pe scaun) prin episoade scurte de activitate fizică ușoară se asociază cu îmbunătățirea unor parametri metabolici (sensibilitate la insulină,

glicemie, profil lipidic). Cu toate acestea, studii de lungă durată sunt încă necesare pentru validarea efectelor pe termen lung ale acestor intervenții simple, dar potențial eficiente.[22]

42.2.7. Adaptarea la statusul pacientului

Adaptarea exercițiului fizic la statusul pacientului este esențială pentru a asigura eficiență, siguranță și aderență la programul de activitate fizică. **Capacitatea fizică individuală** se evaluează prin: teste funcționale (ex.: testul de mers 6 minute, testul de efort submaximal), statusul muscular, articular și respirator, istoricul de activitate fizică. **Adaptarea** se începe cu exerciții de intensitate scăzută și durată mică, crescând treptat în funcție de toleranță, se evită suprasolicitarea în primele săptămâni și se individualizează planul pe baza răspunsului pacientului.[23]

Principii generale de adaptare a activității fizice

Pentru a asigura eficiența și siguranța programelor de activitate fizică, adaptarea acestora la statusul clinic al pacientului este esențială. În acest sens, se recomandă respectarea următoarelor principii generale:

- Evaluarea inițială completă, care trebuie să includă istoricul medical, comorbiditățile, medicația curentă, eventualele limitări funcționale și nivelul de activitate fizică anterior;
- Stabilirea unor obiective realiste, clar formulate și personalizate, în acord cu pacientul, pentru a susține motivația și aderența la program;
- Monitorizarea periodică a răspunsului la intervenție, cu ajustarea treptată a duratei, intensității și tipului de exercițiu în funcție de progresul și toleranța individuală;
- Educația pacientului privind semnele precoce de suprasolicitare sau complicații potențiale, cum ar fi amețeala, durerea toracică, dispneea severă sau oboseala neobișnuită;
- Încurajarea integrării activității fizice în rutina zilnică, prin promovarea unor forme de mișcare plăcute, accesibile și sustenabile pe termen lung.[24]

42.2.8. Intervenții comportamentale în obezitate

Deși dieta și activitatea fizică rămân pilonii fundamentali în tratamentul obezității, tot mai multe dovezi susțin că terapia cognitiv-comportamentală (CBT) devine un standard de aur în sprijinul persoanelor cu obezitate, nu doar pentru obținerea pierderii în greutate, ci mai ales pentru menținerea rezultatelor pe termen lung. Această abordare ajută pacienții să identifice și să modifice tiparele de gândire și comportament care influențează alimentația, activitatea fizică și aderența la tratament, consolidând astfel schimbările stilului de viață necesare în managementul pe termen lung al obezității. Psihoterapia și intervențiile clinice psihologice sunt elemente cheie pentru a motiva pacienții în obținerea scăderii ponderale și de a îi implica în modificarea stilului de viață.[25,26]

Motivația intrinsecă (legată de scopuri personale și/sau de sănătate) este mai importantă și mai sustenabilă față de motivația extrinsecă (presiuni sociale sau estetice). Încrederea în propria capacitate de a iniția și menține schimbări comportamentale, cunoscută sub denumirea de autoeficacitate, este un predictor important al succesului în procesul de scădere și menținere a greutății corporale. Nivelul ridicat de autoeficacitate este asociat cu o mai bună aderență la intervențiile nutriționale și de activitate fizică, precum și cu reducerea riscului de recădere în comportamente nesănătoase.[27,28]

Scopul principal al intervențiilor comportamentale este de a furniza pacientului instrumentele necesare pentru gestionarea situațiilor dificile din punct de vedere emoțional, precum stresul, frustrarea sau episoadele depresive, care pot contribui la instaurarea unui cerc vicios în care alimentația devine un mecanism de reglare emoțională sau o formă de auto-recompensare.[29] Prin dezvoltarea abilităților de coping și conștientizare a comportamentelor declanșatoare, pacientul dobândește controlul asupra relației dintre emoții și alimentație, reducând astfel riscul de recădere și susținând schimbările pe termen lung.

Tehnici și intervenții comportamentale:

1. **Stabilirea obiectivelor** - se recomandă utilizarea modelului SMART, conform căruia obiectivele trebuie să fie Specifice, Măsurabile, Accesibile, Relevante și Temporale. De exemplu, în locul unui obiectiv vag precum 'voi face mai multă mișcare', se poate formula un obiectiv clar: 'voi parcurge minimum 10.000 de pași zilnic'.
2. **Automonitorizarea** ajută la identificarea tiparelor și a factorilor care declanșează un anumit comportament;[30]

- Monitorizarea greutății;
- Jurnal pentru alimentație și pentru activitate fizică.

3. **Controlul stimulilor externi** - presupune limitarea expunerii la factori care pot declanșa comportamente alimentare nesănătoase, precum păstrarea alimentelor hipercalorice la vedere sau obiceiul de a mânca în fața televizorului, computerului, ori tabletei.
4. **Restructurarea cognitivă** - identificarea și modificarea ideației de autosabotare - există o meta-analiză a 12 studii randomizate în care se demonstrează efectul pozitiv al terapiei cognitiv-comportamentale pentru reducerea în greutate, reducerea alimentării emoționale și îmbunătățirea controlului cognitiv al alimentării.[31]
5. **Tehnici de rezolvare a problemelor** - vizează identificarea și aplicarea unor soluții practice pentru depășirea obstacolelor care pot compromite aderența la stilul de viață sănătos. Exemple includ: planificarea meselor săptămânale în contextul unui program aglomerat sau utilizarea strategiilor de relaxare și autoreglare emoțională pentru prevenirea mâncatului în condiții de stres.
6. **Recompense comportamentale** - presupun consolidarea comportamentelor pozitive prin utilizarea unor forme de recompensare non-alimentare. Este recomandat ca progresul să fie asociat cu activități plăcute și relaxante (precum o plimbare, un masaj, o activitate recreativă), evitând utilizarea alimentelor drept recompensă.
7. **Managementul recăderii** - implică recunoașterea faptului că recăderile fac parte din procesul de schimbare comportamentală și nu reprezintă un eșec definitiv. Este esențială stabilirea unor strategii concrete de revenire la comportamentele sănătoase, imediat ce este conștientizată abaterea de la planul terapeutic.
8. **Suportul social** - implică mobilizarea activă a membrilor familiei sau a grupului de prieteni ai pacientului și/sau a unui grup de suport, în vederea susținerii schimbărilor de comportament. Studiile arată că intervențiile realizate în cadrul unor grupuri mici sunt adesea mai eficiente în obținerea și menținerea scăderii ponderale pe termen lung.[32]
9. **Utilizarea aplicațiilor mobile** - aplicațiile mobile dedicate managementului greutății oferă instrumente utile de automonitorizare, feedback personalizat și suport digital continuu. Acestea pot contribui la creșterea aderenței, la dezvoltarea autoeficacității și la reducerea riscului de recădere prin intervenții interactive bazate pe stilul de viață.[33]

42.2.9. Concluzii

Activitatea fizică și intervențiile comportamentale reprezintă componente esențiale ale tratamentului non-farmacologic în obezitate, diabet zaharat și boli metabolice, având un rol dovedit în reducerea riscului cardiometabolic, îmbunătățirea parametrilor compoziției corporale și creșterea calității vieții. Aceste intervenții nu doar susțin scăderea ponderală, ci facilitează și menținerea rezultatelor obținute, în special atunci când sunt aplicate într-un cadru terapeutic structurat și adaptat pacientului.

Prescrierea corectă a exercițiului fizic - în funcție de tip, durată, frecvență și intensitate trebuie realizată personalizat, ținând cont de statusul clinic, capacitatea funcțională și riscurile individuale. În

paralel, strategiile cognitiv-comportamentale oferă pacienților instrumente concrete de automonitorizare, reglare emoțională, control al stimulilor și prevenire a recăderii, contribuind astfel la o schimbare durabilă a stilului de viață.

Integrarea acestor intervenții în practica medicală necesită o abordare multidisciplinară și centrată pe pacient, precum și implicarea activă a echipei terapeutice în educația și susținerea comportamentelor sănătoase.

Pentru medic, dobândirea competențelor necesare în recomandarea și susținerea intervențiilor non-farmacologice devine o obligație profesională și etică, în contextul creșterii prevalenței acestor patologii și al dovezilor clare privind eficiența intervențiilor de stil de viață.

Bibliografie:

1. Pedersen B. Body mass index - independent effect of fitness and physical activ- ity for all - cause mortality. Scand J Med Sci Sports. 2007;17(3):196-204.
2. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. Cmaj. 2006;174(6):801-809.
3. https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789240014886
4. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(4):4-5. doi:10.1002/14651858.CD003817.pub3
5. Washburn RA, Szabo AN, Lambourne K, et al. Does the method of weight loss effect long-term changes in weight, body composition or chronic disease risk factors in overweight or obese adults? A systematic review. PLoS One. 2014;9(10). doi:10.1371/journal.pone.0109849
6. Borek AJ, Abraham C, Greaves CJ, Tarrant M. Group-based diet and physi- cal activity weight-loss interventions: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Appl Psychol Heal Well-Being. 2018;10(1):62-86. doi:10.1111/aphw.12121
7. Goodpaster BH, DeLany JP, Otto AD, et al. Effects of diet and physical activity interventions on weight loss and cardiometabolic risk factors in severely obese adults: A randomized trial. JAMA - J Am Med Assoc. 2010;304(16):1795-1802. doi:10.1001/jama.2010.1505
8. Hassan Y, Head V, Jacob D, Bachmann MO, Diu S, Ford J. Lifestyle interventions for weight loss in adults with severe obesity: a systematic review. Clin Obes.2016;6(6):395-403.
9. Baillot A, Romain AJ, Boisvert-Vigneault K, et al. Effects of lifestyle interventions that include a physical activity component in class II and III obese individuals: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015;10(4). doi:10.1371/ journal.pone.0119017
10. Pownall HJ, Bray GA, Wagenknecht LE, et al. Changes in body composition over 8 years in a randomized trial of a lifestyle intervention: The look AHEAD study.Obesity. 2015;23(3):565-572. doi:10.1002/oby.21005
11. Després JP, Lemieux I, Bergeron J, et al. Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome: Contribution to global cardiometabolic risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28(6):1039-1049. doi:10.1161/ATVBAHA.107.159228
12. Hens W, Taeymans J, Cornelis J, Gielen J, Van Gaal L, Vissers D. The effect of lifestyle interventions on excess ectopic fat deposition measured by noninvasive techniques in overweight and obese adults: A systematic review and meta-analysis. J Phys Act Heal. 2016;13(6):671-694. doi:10.1123/jpah.2015-0560
13. Davidson LE, Hudson R, Kilpatrick K, et al. Effects of exercise modality on insulin resistance and functional limitation in older adults: a randomized controlled trial. Arch Intern Med. 2009;169(2):122-131. doi:10.1007/s12170-009-0037-4

14. Ross R, Stotz PJ, Lam M. Effects of exercise amount and intensity on abdominal obesity and glucose tolerance in obese adults: A randomized trial. Ann Intern Med.2015;162(5):325-334. doi:10.7326/M14-1189
15. Jakicic JM, Marcus BH, Lang W, Janney C. Effect of exercise on 24-month weight loss maintenance in overweight women. Arch Intern Med. 2008;168(14):1550-1559.doi:10.1001/archinte.168.19.2162
16. Tate DF, Jeffery RW, Sherwood NE, Wing RR. Long-term weight losses associat- ed with prescription of higher physical activity goals. Are higher levels of phys- ical activity protective against weight regain? Am J Clin Nutr. 2007;85(4):954- 959.doi:10.1093/ajcn/85.4.954
17. Hwang CL, Wu YT, Chou CH. Effect of aerobic interval training on exercise capacity and metabolic risk factors in people with cardiometabolic disorders: a meta-analysis. JCardiopulm Rehabil Prev. 2011;31(6):378-385. doi:10.1097/ hcr.0b013e31822f16cb
18. Maillard F, Pereira B, Boisseau N. Effect of High-Intensity Interval Training on Total, Abdominal and Visceral Fat Mass: A Meta-Analysis. Sport Med. 2018;48(2):269-288.doi:10.1007/s40279-017-0807-y
19. Jelleyman C, Yates T, O'Donovan G, et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: A meta-analysis. Obes Rev.2015;16(11):942-961. doi:10.1111/obr.12317
20. Roy M, Williams SM, Brown RC, et al. High-Intensity Interval Training in the Real World: Outcomes from a 12-Month Intervention in Overweight Adults. Med SciSports Exerc. 2018;50(9):1818-1826. doi:10.1249/MSS.0000000000001642
21. Madjd A, Taylor MA, Neek LS, et al. Effect of weekly physical activity frequency on weight loss in healthy overweight and obese women attending a weight loss program: A randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2016;104(5):1202- 1208.doi:10.3945/ajcn.116.136408
22. Henson J, Davies MJ, Bodicoat DH, et al. Breaking Up Prolonged Sitting with Standing or Walking Attenuates the Postprandial Metabolic Response in Postmenopausal Women: A Randomized Acute Study. Diabetes Care. 2016;39(1):130-138. doi:10.2337/dc15-1240
23. Liu, X., Yang, Y., Zong, H. et al. Core reference ontology for individualized exercise prescription. Sci Data 11, 1349 (2024). https://doi.org/10.1038/s41597-024-04217-9
24. Oppert JM, Bellicha A, van Baak MA, Battista F, Beaulieu K, Blundell JE, Carraça EV, Encantado J, Ermolao A, Pramono A, Farpour-Lambert N, Woodward E, Dicker D, Busetto L. Exercise training in the management of overweight and obesity in adults: Synthesis of the evidence and recommendations from the European Association for the Study of Obesity Physical Activity Working Group. Obes Rev. 2021 Jul;22 Suppl 4(Suppl 4):e13273. doi: 10.1111/obr.13273. Epub 2021 Jun 2. PMID: 34076949; PMCID: PMC8365734
25. Kurnik Mesarič, K., Pajek, J., Logar Zakrajšek, B. et al. Cognitive behavioral therapy for lifestyle changes in patients with obesity and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 13, 12793 (2023). https://doi.org/10.1038/s41598-023-40141-5
26. Dalle Grave R, Sartirana M, Calugi S. Personalized cognitive-behavioural therapy for obesity (CBT-OB): theory, strategies and procedures. Biopsychosoc Med. 2020 Mar 9;14:5. doi: 10.1186/s13030-020-00177-9. PMID: 32175002; PMCID: PMC7063798
27. Oikarinen N, Jokelainen T, Heikkilä L, Nurkkala M, Hukkanen J, Salonurmi T, Savolainen MJ, Teeriniemi AM. Low eating self-efficacy is associated with unfavorable eating behavior tendencies among individuals with overweight and obesity. Sci Rep. 2023 May 12;13(1):7730. doi: 10.1038/s41598-023-34513-0. PMID: 37173366; PMCID: PMC10182077

28. Annesi JJ, Stewart FA. Self-regulatory and self-efficacy mechanisms of weight loss in women within a community-based behavioral obesity treatment. J Behav Med. 2024 Oct;47(5):900-912. doi: 10.1007/s10865-024-00494-2. Epub 2024 May 18. PMID: 38762607
29. Yumuk, V., Frühbeck, G., Oppert, J. M., Woodward, E., & Toplak, H. (2014). An easo position statement on multidisciplinary obesity management in adults. Obesity Facts, 7(2), 96-101. https://doi.org/10.1159/000362191
30. Burke LE, Wang J, Sevick MA. Self-monitoring in weight loss: a systematic review of the literature. *J Am Diet Assoc*. 2011;111(1):92-102. doi:10.1016/j.jada.2010.10.008
31. Jacob A, Moullec G, Lavoie KL, et al. Impact of cognitive-behavioral interventions on weight loss and psychological outcomes: A meta-analysis. *Health Psychol*. 2018;37(5):417-432. doi:10.1037/hea0000576
32. Street S, Avenell A. Are individual or group interventions more effective for long-term weight loss in adults with obesity? A systematic review. *Clin Obes*. 2022;12(5):e12539. doi:10.1111/cob.12539
33. Cavero-Redondo I, Martinez-Vizcaino V, Fernandez-Rodriguez R, Saz-Lara A, Pascual-Morena C, Álvarez-Bueno C. Effect of Behavioral Weight Management Interventions Using Lifestyle mHealth Self-Monitoring on Weight Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12(7):1977. Published 2020 Jul 3. doi:10.3390/nu12071977

Capitolul 42.3. Farmacoterapia obezității

Diana Protasiewicz-Timofticiuc, Delia Reurean-Pintilei

42.3.1. Introducere

La nivel mondial, obezitatea reprezintă o majoră problemă de sănătate publică, ce înregistrează o prevalență în creștere și asociază o serie de afecțiuni cronice incluzând bolile cardiovasculare, diabetul zaharat tip 2 (DZ2), anumite tipuri de neoplazii, bolile osteoarticulare și respiratorii.[1] În acest context, este obligatoriu ca abordarea acestei patologii să se realizeze într-o manieră multifactorială, centrată pe pacient și care să combine, pe lângă recomandări privind modificările stilului de viață în ceea ce privește dieta, somnul și practicarea exercițiului fizic, intervenții bariatrice și farmacoterapie. În ultimii ani, cercetarea medicală avansată a înregistrat în acest domeniu un avânt considerabil, datele din literatura de specialitate menționând reduceri ponderale impresionante de 20-25% asociate cu medicația anti-obezitate.[2]

42.3.2. Farmacoterapia obezității – un scurt istoric

Începând cu anii 1950, farmacoterapia obezității a reprezentat un important domeniu de interes, încercările de a identifica și dezvolta căi eficiente și sigure de tratament ale acestei boli cronice fiind extrem de numeroase.

Prima substanță cercetată a fost fentermina, aprobată în anul 1959, fiind un stimulent simpatomimetic cu efect anorexigen, care prezenta o eficiență redusă, de aproximativ 5% în ceea ce privește scăderea ponderală.[3] Studiile efectuate între anii 1990-1997 au adăugat la fentermină molecula de fenfluramină, care, pe lângă efectul simpatomimetic, asocia și unul serotoninergic, cu o eficiență de aproximativ 10% în ceea ce privește scăderea ponderală; ulterior acest preparat a fost retras de pe piață din cauza riscului de hipertensiune pulmonară și leziuni valvulare cardiace.[4]

În 1997 s-a dezvoltat sibutramina, un inhibitor de recaptare al serotoninei și noradrenalinei, care avea o eficiență de 5-8% în ceea ce privește scăderea ponderală, fiind ulterior de asemenea retras din cauza riscurilor cardiovasculare.[5]

Primul inhibitor al lipazei gastrointestinale aprobat la nivel mondial a fost orlistatul, în anul 1999, cu o eficiență de 3-5% în ceea ce privește scăderea ponderală. [6]

Anul 2012 a adus alte două combinații de substanțe, respectiv naltrexonă/bupropion, cu efect modulator dopaminergic/opiaceu, cu o eficiență de 5-8% în ceea ce privește scăderea ponderală și fentermină/topiramat, cu efect anorexigen și antiepileptic, cu o eficiență de 9-10% în ceea ce privește scăderea ponderală.[7, 8]

Tabel 42.3.1. Farmacoterapia obezității 1959-2012

Nr. Crt.	Anul descoperirii	Molecula studiată	Mecanism de acțiune	Status actual	Eficiență scădere ponderală	Referință bibliografică
1.	1959	Fentermină	Stimulent simpatomimetic (anorexigen)	Aprobat (SUA)	~5%	[3]
2.	1990-1997	Fenfluramină + fentermină (Fen-Phen)	Serotoninergic + simpaticomimetic	Retras	~10%	[4]
3.	1997	Sibutramină (Reductil)	Inhibitor recaptare serotonină/ noradrenalină	Retras	5–8%	[5]
4.	1999	Orlistat	Inhibitor lipază gastrointestinală	Aprobat global	3–5%	[6]

5.	2012	Naltrexonă/ Bupropion	Modulator dopaminergic/opiacee	Aprobat FDA/EMA	5–8%	[7]
6.	2012	Fentermină/ Topiramat	Anorexigen + antiepileptic	Aprobat FDA	9–10%	[8]

Începând cu anul 2014, progresele obținute în cercetare au fost dovedite prin studii clinice de amploare, ce au demonstrat eficiența și au adus date solide referitoare la siguranța cardiovasculară. În prezent, în România, au primit aprobare pentru a fi utilizate în tratamentul farmacologic al obezității: liraglutida, semaglutida și tirzepatida. (Tabel 42.3.2.).

Tabel 42.3.2. Terapia farmacologică aprobată în tratamentul obezității în România.[9-11]

Nr. Crt.	Perioadă	Moleculă studiată	Mecanism de acțiune	Status	Eficiență scădere ponderală	Referință bibliografică
1.	2014	Liraglutida	Agonist GLP-1	Aprobat global	6–8%	[9]
2.	2021	Semaglutida	Agonist GLP-1	Aprobat FDA/EMA	15–17%	[10]
3.	2023	Tirzepatida	Agonist GIP/GLP-1	Aprobat FDA (obezitate)	22–23%	[11]

Conform ghidurilor actuale, indicațiile farmacoterapiei în tratamentul obezității sunt:

- eșecul terapiei non-farmacologice (recomandări privind dieta, somnul și practicarea exercițiului fizic) aplicate timp de ≥ 6 luni;
- IMC ≥ 30 kg/m², indiferent de comorbidități;
- IMC ≥ 27 kg/m², la pacienți care asociază cel puțin o comorbiditate (hipertensiune arterială/ dislipidemie/ sindrom de apnee în somn, etc.).

42.3.3. Mecanismul de acțiune

Mai jos sunt prezentate succint mecanismele de acțiune ale moleculelor care sunt aprobate pentru a fi utilizate în tratamentul farmacologic al obezității.

42.3.3.1. Liraglutida[12-15]

Liraglutida este un agonist al receptorului GLP-1 cu durată lungă de acțiune, cu similitudine de 97% cu GLP-1 uman, modificat prin atașarea unui acid gras C16 printr-un distanțier de acid glutamic în poziția Lys26, ceea ce permite legarea reversibilă a acestuia de albumină, îi conferă o rezistență crescută la degradarea prin DPP-4, cu un timp de înjumătățire de aproximativ 13 ore, ceea ce permite administrarea subcutanată o dată pe zi.[12]

Liraglutida mimează acțiunea GLP-1 endogen, legându-se de receptorii de GLP-1 de la nivelul pancreasului, tractului gastrointestinal, creierului, inimii și rinichilor.[13]

1. **Efecte la nivelul pancreasului:**

- Crește secreția de insulină într-o manieră dependentă de glucoză;
- Scade activitatea celulelor alfa pancreatice în stări de hiperglicemie, reducând gluconeogeneza hepatică;
- Date preclinice sugerează că poate îmbunătăți supraviețuirea celulelor beta pancreatice și poate reduce apoptoza acestora.

2. **Efecte la nivelul sistemului nervos central:**

- Străbate bariera hemato-encefalică și se leagă de receptorii GLP-1 de la nivel hipotalamic, cu precădere la nivelul nucleului arcuat și paraventricular, activând neuronii pro-opiomelanocortinici, cu efect de scădere a apetitului și creșterea sațietății.

3. **Efecte la nivelul tractului gastrointestinal:**

- Încetinește golirea gastrică, contribuind la atenuarea vârfurilor glicemice postprandiale și la prelungirea senzației de sațietate.

4. **Efecte sistemice:**

- Reduce greutatea corporală în principal prin suprimarea centrală a apetitului, mediată atât direct, cât și prin semnale aferente vagale declanșate de la nivel gastrointestinal, și secundar, prin încetinirea golirii gastrice;
- Beneficii cardiovasculare prin reducerea tensiunii arteriale, a greutății corporale și a inflamației, îmbunătățind profilul lipidic; aceste efecte au fost demonstrate în trialul LEADER, care a arătat reducerea semnificativă evenimentelor adverse cardiovasculare majore (MACE) la pacienții cu DZ 2;
- Protecție renală, prin scăderea albuminuriei, reducerea tensiunii arteriale și prin mecanisme indirecte legate de controlul metabolic, reducerea inflamației și scăderea ponderală;
- Îmbunătățirea funcției hepatice prin creșterea insulinosensibilității hepatice și reducerea steatozei hepatice asociată disfuncției metabolice.

5. **Impact clinic:**

- Îmbunătățește controlul glicemic, reducând valoarea HbA1c cu aproximativ 1 – 1,5%;
- Scădere ponderală de 5-7% la persoanele cu DZ 2 și până la 8-12% la cele cu suprapondere și obezitate (trialul SCALE);
- Reducerea MACE în rândul pacienților cu risc cardiovascular foarte înalt;[14,15]
- Ameliorarea steatozei hepatice.

42.3.3.2. Semaglutida

Este un agonist de receptor GLP-1 cu durată lungă de acțiune, care este în proporție de 94% similar cu GLP-1 nativ uman, prin adăugarea în poziția C18 a unui lanț lateral de diacid gras, pentru a facilita legarea de albumină, prelungind timpul de înjumătățire la aproximativ 7 zile, permițând astfel administrarea o dată pe săptămână. Semaglutida se leagă de receptorul GLP-1, receptor cuplat cu proteina G, ce are expresie la nivelul celulelor beta-pancreatice, hipotalamus, cord, rinichi și tract gastrointestinal, activându-l și declanșând efectele specifice clasei.[16-18]

1. **Efectele asupra pancreasului:**

- Crește secreția de insulină într-o manieră dependentă de glucoză, scade producția de glucagon, poate prezerva funcția beta celulară (observată în studii preclinice).

2. **Efecte asupra sistem nervos central:**

- Acționează asupra receptorului GLP-1 din hipotalamus (în special cei situați în nucleul arcuat), conducând la reducerea apetitului, creșterea sațietății și la scăderea aportului alimentar.

3. **Efecte asupra tractului gastrointestinal:**

- Încetinește golirea gastrică, impactând pozitiv excursiile glicemice postprandiale.

4. **Alte efecte la nivel sistemic:**

- Reduce greutatea corporală prin efectul de suprimare centrală a apetitului, mediată și vagal, și de asemenea prin întârzierea golirii gastrice;
- Reduce riscul de evenimente cardiovasculare majore, dovedit prin studiile SUSTAIN-6 (pacienți cu DZ 2 și boală cardiovasculară documentată și/sau boală renală cronică) și studiul SELECT (pacienți cu boală cardiovasculară pre-existentă, dar fără DZ);[19]

- Ameliorează steatoza hepatică și are efecte favorabile asupra profilului lipidic; la pacienții cu steatohepatită metabolică (MASH) confirmată histologic și fibroză hepatică stadiul F2–F3, semaglutida 2,4 mg/săptămână a determinat o rezoluție semnificativ superioară a MASH în grupul intervențional comparativ cu placebo.

5. **Impactul clinic:**

- Îmbunătățește controlul glicemic, se asociază cu reduceri ale valorii HbA1c de aproximativ 1,5-1,8% și cu o scădere ponderală medie superioară față de alte terapii, de aproximativ 15% din greutatea corporală inițială;
- Studiul SELECT a evidențiat o reducere cu 20% a riscului de evenimente cardiovasculare majore la persoanele fără diabet, cu obezitate sau suprapondere și antecedente de boală cardiovasculară. Semaglutida a demonstrat ameliorarea simptomatologiei, funcționalității și calității vieții la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată (HfpEF) și obezitate asociată. La această categorie de pacienți, unde obezitatea joacă un rol central în progresia bolii, scăderea în greutate, care este un efect definitoriu al agoniștilor receptorului GLP-1, aduce beneficii semnificative. Reducerea masei grase viscerale, ameliorarea inflamației sistemice și scăderea tensiunii arteriale par să fi mediat aceste efecte.[20, 21]

42.3.3.3. Tirzepatida

Este un agonist de receptor dual, care vizează atât receptorul GIP (glucose-dependent insulinotrophic polypeptide), cât și pe cel de GLP-1. Este peptid sintetic format din 39 aminoacizi, modificat pentru a avea o acțiune prelungită, cu un timp de înjumătățire de aproximativ 5 zile, ceea ce permite administrarea o dată pe săptămână.

Acționează ca un agonist selectiv, cu activitate puternică asupra receptorilor GLP-1 și GIP, oferind beneficii metabolice sinergice. GIP, secretat la nivelul celulelor K din intestinul proximal, facilitează secreția de insulină într-o manieră dependentă de glucoză. Activarea receptorului GIP în țesutul adipos poate îmbunătăți insulinosensibilitatea și poate modula metabolismul lipidic, iar rolul său central în reglarea apetitului este susținut de dovezi recente. În contextul terapiei combinate, activarea concomitentă a receptorilor GLP-1 și a receptorului GIP modulează apetitul prin reglarea la nivel central și are un efect sinergic asupra scăderii ponderale și controlului glicemic. Receptorul GLP-1, activat ca și în cazul semaglutidei, susține eliberarea insulinei în context hiperglicemic, scade secreția de glucagon, întârzie golirea gastrică și contribuie la suprimarea apetitului la nivel central.

1. **Impact clinic:**

- Tirzepatida a demonstrat reducerea nivelului HbA1c cu până la 2,4% în studiile din programul SURPASS[18,22], un control glicemic superior față de monoagoniștii receptorului GLP-1. În studiul SURMOUNT-5, a fost raportată o scădere ponderală medie de 20,2% la 72 de săptămâni, superioară celei obținute cu comparatorul (−13,7%).[23]

2. **Alte efecte sistemice:**

- Pe lângă aceste efecte, tratamentul cu tirzepatidă a avut un impact pozitiv asupra profilul lipidic (prin reducerea trigliceridelor și a colesterolului non-HDL), a redus valorile tensiunii arteriale și inflamația sistemică;
- În studiul SYNERGY-NASH, care a inclus pacienți cu MASH confirmată prin biopsie și fibroză hepatică stadiul F2 sau F3, tirzepatida a demonstrat o rată semnificativ mai mare de rezoluție a MASH fără agravarea fibrozei hepatice, comparativ cu placebo;[24]
- În studiul SUMMIT, la pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată și obezitate, tratamentul cu tirzepatidă a fost asociat cu o reducere semnificativă a riscului combinat de deces cardiovascular sau agravare a insuficienței cardiace și cu o îmbunătățire

semnificativă a stării funcționale și a calității vieții. Mortalitatea cardiovasculară nu a fost diferită semnificativ între grupuri.[25]

42.3.3.4. Agonist MC4R (melanocortin-4 receptor)

Este un agonist selectiv al receptorului-4 melanocortinic (MC4R), care mimează acțiunea α-MSH (hormonul α-stimulant al melanocitelor). α-MSH este un hormon derivat din proteina precursoare POMC (proopiomelanocortină), produs în principal de neuronii POMC din hipotalamus. Are un rol esențial în reglarea apetitului, balanței energetice și, la nivel periferic, în procesul de pigmentare. α-MSH își exercită acțiunea prin legarea de receptorul MC4R la nivelul hipotalamusului.

Setmelanotida se utilizează în terapia unor sindroame genetice rare, confirmate prin teste genetice, în care calea melanocortinei este afectată (Tabel 42.3.3.). Aceasta mimează acțiunea α-MSH, legându-se direct de MC4R și astfel compensează deficiențele semnalizării α-MSH endogene.[26-28]

Tabel 42.3.3. Criterii de inițiere a terapiei cu agonist MC4R.

Vârsta	**Indicație terapeutică (Cazuri genetice dovedite)**	**Data aprobării**
≥6 ani	POMC, PCSK1, LEPR deficiency	Nov 25, 2020
≥6 ani	BBS	Jun 2022
≥2 ani	POMC, PCSK1, LEPR, or BBS	Dec 20, 2024

BBS=Bardet-Biedl syndrome; POMC=pro-opiomelanocortin; PCSK1=proprotein convertase subtilisin/kexin type 1; LEPR deficiency=leptin receptor deficiency.

42.3.4. Clasele terapeutice și posologie

Tabel 42.3.4. Clasele terapeutice utilizate în prezent în farmacoterapia obezității

Clasa Terapeutică	Denumire substanță Activă (Denumire comercială)	Posologie		
		Inițiere	Titrare	Întreținere
Agonist receptor GLP-1	Liraglutidă (Saxenda)[29]	0,6 mg s.c. Zilnic	Săptămânală 1,2 mg 1,8 mg 2,4 mg	3 mg sau Doza maximă tolerată
	Semaglutidă (Wegovy)[30]	0,25 mg s.c. O dată pe săptămână	Lunară 0,5 mg 1 mg 1,7 mg	2,4mg sau Doza maximă tolerată
Agonist Dual	Tirzepatidă (Mounjaro)[31]	2,5 mg s.c. O dată pe săptămână	Lunară 5 mg 7,5 mg 10 mg 12,5 mg	15 mg sau Doza maximă tolerată
Inhibitor al lipazei	Orlistat (Xenica)	120 mg x 3 p.o. pe zi în timpul meselor		
Agonist MC4R	Setmelanotida (Imcivree)[32]	1 mg/zi	La 2 săptămâni 2 mg/zi 2,5 mg/zi 3 mg/zi	3 mg/zi (max. 10 mg/zi)

42.3.5. Contraindicații și efecte adverse

42.3.5.1. Agenți simpatomimetici (fentermin, fentermin/topiramat)

1. Contraindicații:
- Afecțiuni cardiovasculare (hipertensiune arterială slab controlată, boală coronariană);
- Hipertiroidism;
- Istoric personal de abuz/dependență de droguri;
- Glaucom;
- Sarcină/alăptare;
- Utilizarea inhibitorilor de MAO în ultimele 14 zile.
2. Efecte adverse:
- SNC: insomnie, anxietate, iritabilitate, euforie;
- Cardiovasculare: tahicardie, palpitații, hipertensiune arterială;
- Gastrointestinale: gură uscată, constipație;
- Psihiatrice: depresie, tulburări de dispoziție.

42.3.5.2. Orlistat

1. Contraindicații:
- Sindromul de malabsorbție;
- Colestază;
- Sarcină;
- Hipersensibilitate la orlistat.
2. Efecte adverse:
- Gastrointestinale: steatoree, flatulență, senzație imperioasă de defecație;
- Metabolice: hipovitaminoze A, D, E, K prin reducerea absorbției vitaminelor liposolubile;
- *Renale: litiază renală (oxalat).*

42.3.5.3. Naltrexona/Bupropion ER

1. Contraindicații:
- Hipertensiune arterială necontrolată terapeutic;
- Istoric de convulsii;
- Administrare de opioide;
- Tulburări de alimentație (bulimie, anorexie);
- Sarcină;
- Utilizarea inhibitorilor de MAO în ultimele 14 zile.
2. Efecte adverse
- SNC: insomnie, anxietate, cefalee, amețeli;
- Gastrointestinale: greață, vărsături, constipație;
- Psihiatrice: tendință suicidară în special la tineri;
- Cardiovasculare: hipertensiune arterială, tahicardie.

42.3.5.4. Agoniștii de receptor GLP-1 (liraglutida, semaglutida, tirzepatida)

1. Contraindicații:
- Istoric familial sau personal de carcinom medular tiroidian;
- Neoplazie Endocrină Multiplă de tip 2 (MEN2);
- Precauție la pacienții cu antecedente de pancreatită;
- Hipersensibilitate la substanța activă/excipienți;
- Utilizare cu prudență în afecțiuni gastrointestinale severe (ex.: gastropareză).

2. Reacții adverse:

- Gastrointestinale: greață, vărsături, diaree, constipație;
- Metabolice: hipoglicemie (mai ales în combinație cu insulină, sulfonilureice);
- SNC: cefalee, amețeli, fatigabilitate;
- Pancreatice: pancreatită acută (rară);
- Tiroidă: hiperplazia celulelor C (rezultate la animalele de laborator);
- Locale: eritem, prurit, edem la locul de injectare.

42.3.5.5. Setmelanotida

1. Contraindicații:

- Hipersensibilitate cunoscută la setmelanotidă sau excipienți;
- Sarcină și alăptare;
- Obezitate prin alte etiologii decât cele genetice autorizate (ex: BBS, POMC/LEPR/PCSK1).

2. Precauții importante: istoric de depresie majoră sau idei suicidare – necesită monitorizare atentă și întrerupere în caz de agravare.
3. Reacții adverse:

- Frecvente:
  - Locale, la locul administrării: eritem, prurit, durere, indurație, echimoze la locul injectării;
  - Gastrointestinale: greață, vărsături, diaree, durere abdominală;
  - SNC: cefalee, fatigabilitate, depresie;
  - Dermatologice: hiperpigmentare cutanată, mucoasă, creștere a nevilor melanocitari.
- Mai puțin frecvente:
  - Locale: edem, indurație;
  - SNC: depresie, tendință suicidară;
  - Respiratorii: tuse, nazofaringită;
  - Hiperpigmentația extinsă (piele, gingii, cicatrici);
  - Metabolice: hipoglicemie, în special la pacienții care asociază tratament concomitent pentru DZ 2.

42.3.6. Perspective viitoare

Intervenția susținută asupra stilului de viață ce cuprinde recomandări medical-nutriționale, recomandări privind somnul și practicarea exercițiului fizic, poate conduce la o reducere a greutății corporale de aproximativ 5-15%.[33] O dată cu introducerea noilor clase terapeutice, procentul de reducere este mai mare (în medie 8-21% în funcție de substanța administrată). Actualmente, cel mai mare procent de reducere a greutății, 25-30%, este obținut prin chirurgie bariatrică.[34]

O serie de noi molecule sunt intens studiate[35-42], cu rezultate extreme de promițătoare, sunt prezentate în tabelul 42.3.5., primele două urmând a fi aprobate pentru tratamentul obezității începând cu 2026:

Tabel 42.3.5. Farmacoterapia obezității - prezent și viitor

Moleculă studiată	Clasă	Mecanism de acțiune principal	Stadiul studiului	An preconizat spre aprobare	Referință bibliografică
Cagrisema	Agonist GLP-1-R (semaglutidă)/ analog amilină (cagrilintidă)	Stimulează sațietatea, întârzie golirea gastrică, reduce aportul alimentar	Fază 3	2026	[35]
Retatutride	Agonist triplu GLP-1/GIP/Glucagon	Efect sinergic asupra apetitului, consumului	Fază 3	2026	[36]

		energetic și metabolismului glucidic			
Pemvidutide	Agonist dual GLP-1 / Glucagon	Reduce apetitul și crește consumul energetic	Fază 2	2026-2027	[37]
AMG-133-MariTide (Amgen)	Anticorp monoclonal conjugat: antagonist Rec GIP / agonist Rec GLP-1	Scade apetitul și greutatea corporală	Fază 2	2029-2030	[38, 39]
Survodutide	Agonist dual al Rec GLP-1 / Rec Glucagon	Reduce apetitul și crește consumul energetic; eficacitate semnificativă în obezitate	Fază 2	2027-2028	[40]
CT-388	Agonist oral dual GLP-1 / GIP cu bias farmacologic (semnalizare selectivă pentru calea cAMP pentru optimizarea eficacității și tolerabilității)	Potențial în obezitate, NASH	Fază 1	2029-2030	[41]
Bimagrumab	Anticorp mAb anti-activină RII	Blochează semnalele care inhibă creșterea masei musculare; crește masa musculară și reduce masa grasă	Fază 2 / oprire temporară	–	[42]

42.3.7. Concluzii

Obezitatea este o afecțiune cronică, recidivantă, care de cele mai multe ori nu ține doar de alegeri alimentare nepotrivite și stil de viață haotic, ci de un ansamblu de factori genetici, biologici, neuroendocrini, cu o componentă comportamentală certă. În acest context, recomandările medical-nutriționale individualizate privind dieta rămân fundamentale, alături de igiena somnului și practicarea exercițiului fizic; însă tratamentul farmacologic al obezității a devenit un pilon esențial în obținerea și menținerea unei greutăți corporale sănătoase, mai ales la persoanele ce se confruntă cu o rezistența biologică marcată la scăderea ponderală. Noile molecule dezvoltate (agoniștii de receptor GLP-1, agoniștii duali și cei triplii) marchează o revoluție terapeutică. Studiile clinice recente raportează scăderi medii în greutate de peste 20%, comparabile cu cele obținute prin chirurgia bariatrică. Pe lângă pierderea ponderală, aceste medicamente aduc și beneficii metabolice și cardiovasculare importante, prin îmbunătățirea profilului lipidic, reducerea tensiunii arteriale și a riscului cardiovascular.

Bibliografie:

1. International Diabetes Federation; World Obesity Federation. Obesity and Type 2 Diabetes: a Joint Approach to Halt the Rise. Geneva/Brussels: International Diabetes Federation & World Obesity Federation; 2022. [cited 2025 Jul 27]. Available from: https://idf.org/media/uploads/2022/11/IDF-WOF-Obesity-and-type-2-diabetes_A-joint-approach-to-halt-the-rise-WEB-2.pdf

2. Pasqualotto E, Ferreira ROM, Chavez MP, Hohl A, Ronsoni MF, Pasqualotto T, Moraes FCA, Hespanhol L, Figueiredo Watanabe JM, Lütkemeyer C, van de Sande-Lee S. Effects of once-weekly subcutaneous retatrutide on weight and metabolic markers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Metabol Open. 2024 Sep 13;24:100321. doi:10.1016/j.metop.2024.100321. PMID: 39318607; PMCID: PMC11420505

3. Kim KK, Cho HJ, Kang HC, Youn BB, Lee KR. Effects on weight reduction and safety of short-term phentermine administration in Korean obese people. Yonsei Med J. 2006 Oct 31;47(5):614-25. doi: 10.3349/ymj.2006.47.5.614. PMID: 17066505; PMCID: PMC2687747.
4. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, Schaff HV. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. N Engl J Med. 1997 Aug 28;337(9):581-8. doi: 10.1056/NEJM199708283370901. Erratum in: N Engl J Med 1997 Dec 11;337(24):1783. PMID: 9271479.
5. Ryan DH, Kaiser P, Bray GA. Sibutramine: a novel new agent for obesity treatment. Obes Res. 1995 Nov;3 Suppl 4:553S-559S. doi: 10.1002/j.1550-8528.1995.tb00227.x. PMID: 8697058.
6. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, Heimburger DC, Lucas CP, Robbins DC, Chung J, Heymsfield SB. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. JAMA. 1999 Jan 20;281(3):235-42. doi: 10.1001/jama.281.3.235. Erratum in: JAMA 1999 Apr 7;281(13):1174. PMID: 9918478.
7. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, Ryan DH, Still CD; Endocrine Society. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Feb;100(2):342-62. doi: 10.1210/jc.2014-3415. Epub 2015 Jan 15. Erratum in: J Clin Endocrinol Metab. 2015 May;100(5):2135-6. doi: 10.1210/jc.2015-1782. PMID: 25590212.
8. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiers ML, Day WW. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2011 Apr 16;377(9774):1341-52. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60205-5. Epub 2011 Apr 8. Erratum in: Lancet. 2011 Apr 30;377(9776):1494. PMID: 21481449.
9. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, Lau DC, le Roux CW, Violante Ortiz R, Jensen CB, Wilding JP; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. N Engl J Med. 2015 Jul 2;373(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1411892. PMID: 26132939.
10. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, McGowan BM, Rosenstock J, Tran MTD, Wadden TA, Wharton S, Yokote K, Zeuthen N, Kushner RF; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med. 2021 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33567185.
11. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, Kiyosue A, Zhang S, Liu B, Bunck MC, Stefanski A; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. N Engl J Med. 2022 Jul 21;387(3):205-216. doi: 10.1056/NEJMoa2206038. Epub 2022 Jun 4. PMID: 35658024.
12. Vilsbøll T, et al. Liraglutide: from animal pharmacology to clinical practice. Int J Clin Pract Suppl. 2010;(170):4–10.
13. Knudsen LB, et al. GLP-1 analogs: structure, mechanism, and therapeutic use. Eur J Pharmacol. 2010;628(1-3):1–10.
14. Marso SP, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (LEADER Trial). N Engl J Med. 2016;375(4):311–322.
15. Astrup A, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: SCALE Obesity and Prediabetes trial. Lancet. 2015;384(9943):234–245.
16. Tamayo-Trujillo R, Ruiz-Pozo VA, Cadena-Ullauri S, Guevara-Ramírez P, Paz-Cruz E, Zambrano-Villacres R, Simancas-Racines D, Zambrano AK. Molecular mechanisms of semaglutide and liraglutide as a therapeutic option for obesity. Front Nutr. 2024 Apr 29;11:1398059. doi: 10.3389/fnut.2024.1398059. PMID: 38742021; PMCID: PMC11090168.

17. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, McGowan BM, Rosenstock J, Tran MTD, Wadden TA, Wharton S, Yokote K, Zeuthen N, Kushner RF; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med. 2021 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33567185.
18. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, Liu B, Cui X, Brown K; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021 Aug 5;385(6):503-515. doi: 10.1056/NEJMoa2107519. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34170647.
19. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, Hardt-Lindberg S, Hovingh GK, Kahn SE, Kushner RF, Lingvay I, Oral TK, Michelsen MM, Plutzky J, Tornøe CW, Ryan DH; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. N Engl J Med. 2023 Dec 14;389(24):2221-2232. doi: 10.1056/NEJMoa2307563. Epub 2023 Nov 11. PMID: 37952131.
20. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, Hovingh GK, Kitzman DW, Lindegaard ML, Møller DV, Shah SJ, Treppendahl MB, Verma S, Abhayaratna W, Ahmed FZ, Chopra V, Ezekowitz J, Fu M, Ito H, Lelonek M, Melenovsky V, Merkely B, Núñez J, Perna E, Schou M, Senni M, Sharma K, Van der Meer P, von Lewinski D, Wolf D, Petrie MC; STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. N Engl J Med. 2023 Sep 21;389(12):1069-1084. doi: 10.1056/NEJMoa2306963. Epub 2023 Aug 25. PMID: 37622681.
21. Borlaug, BA · Jensen, MD · Kitzman, DW · et al. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: new insights and pathophysiological targets. Cardiovasc Res. 2023; 118:3434-3450
22. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, et al. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022;327(6):534–545. doi:10.1001/jama.2022.0078;
23. Aronne LJ, et. al. SURMOUNT-5 Trial Investigators. Tirzepatide as Compared with Semaglutide for the Treatment of Obesity. N Engl J Med. 2025 Jul 3;393(1):26-36. doi: 10.1056/NEJMoa2416394. Epub 2025 May 11. PMID: 40353578.
24. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, Vuppalanchi R, Boursier J, Bugianesi E, Yoneda M, Behling C, Cummings OW, Tang Y, Brouwers B, Robins DA, Nikooie A, Bunck MC, Haupt A, Sanyal AJ; SYNERGY-NASH Investigators. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. N Engl J Med. 2024 Jul 25;391(4):299-310. doi: 10.1056/NEJMoa2401943. Epub 2024 Jun 8. PMID: 38856224.
25. Packer M, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, Ge J, Weerakkody GJ, Ou Y, Bunck MC, Hurt KC, Murakami M, Borlaug BA; SUMMIT Trial Study Group. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. N Engl J Med. 2025 Jan 30;392(5):427-437. doi: 10.1056/NEJMoa2410027. Epub 2024 Nov 16. PMID: 39555826.
26. Roth CL, Scimia C, Shoemaker AH, Gottschalk M, Miller J, Yuan G, Malhotra S, Abuzzahab MJ. Setmelanotide for the treatment of acquired hypothalamic obesity: a phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024 Jun;12(6):380-389. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00087-1. Epub 2024 Apr 30. PMID: 38697184.
27. Argente J, Verge CF, Okorie U, Fennoy I, Kelsey MM, Cokkinias C, Scimia C, Lee HM, Farooqi IS. Setmelanotide in patients aged 2-5 years with rare MC4R pathway-associated obesity (VENTURE): a 1 year, open-label, multicenter, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025 Jan;13(1):29-37. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00273-0. Epub 2024 Nov 13. PMID: 39549719.
28. Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, Haws RM, Martos-Moreno GÁ, Poitou C, Yanovski JA, Mittleman RS, Yuan G, Forsythe E, Clément K, Argente J. Efficacy and safety of setmelanotide, a

melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022 Dec;10(12):859-868. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00277-7. Epub 2022 Nov 7. Erratum in: Lancet Diabetes Endocrinol. 2023 Feb;11(2):e2. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00360-6. PMID: 36356613; PMCID: PMC9847480.
29. Rezumatul caracteristicilor produsului: Saxenda®, INN liraglutidă [Anexa I]. Bruxelles: Comisia Europeană; 2021 Apr 26 [citat 2025 Iul 25]. Disponibil la: https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2021/20210426151546/anx_151546_ro.pdf;
30. Rezumatul caracteristicilor produsului: Wegovy®, INN-semaglutidă [Anexa I]. Bruxelles: Comisia Europeană; 2022 Ian 6 [citat 2025 Iul 25]. Disponibil la: https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2022/20220106154093/anx_154093_ro.pdf;
31. Rezumatul caracteristicilor produsului: Mounjaro, INN-tirzepatidă. Bruxelles: Comisia Europeană; 2024 Apr 19 [citat 2025 Iul 25]. Disponibil la: https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2024/20240419162204/anx_162204_ro.pdf;
32. European Commission. Anexă la autorizația de punere pe piață pentru Imcivree (setmelanotidă). Data autorizării: 22 octombrie 2021. Disponibil la: https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2021/20211022153487/anx_153487_ro.pdf. Accesat la: 25 iulie 2025.
33. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, Peters C, Zhyzhneuskaya S, Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, Rodrigues AM, Rehackova L, Adamson AJ, Sniehotta FF, Mathers JC, Ross HM, McIlvenna Y, Stefanetti R, Trenell M, Welsh P, Kean S, Ford I, McConnachie A, Sattar N, Taylor R. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. Lancet. 2018 Feb 10;391(10120):541-551. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33102-1. Epub 2017 Dec 5. PMID: 29221645.
34. Elmaleh-Sachs A, Schwartz JL, Bramante CT, Nicklas JM, Gudzune KA, Jay M. Obesity Management in Adults: A Review. JAMA. 2023 Nov 28;330(20):2000-2015. doi: 10.1001/jama.2023.19897. PMID: 38015216; PMCID: PMC11325826.
35. Frias JP, Deenadayalan S, Erichsen L, Knop FK, Lingvay I, Macura S, Mathieu C, Pedersen SD, Davies M. Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2·4 mg with once-weekly semaglutide 2·4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. Lancet. 2023 Aug 26;402(10403):720-730. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01163-7. Epub 2023 Jun 23. PMID: 37364590.
36. Effects of retatrutide on body composition in people with type 2 diabetes: a substudy of a phase 2, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, randomised trial. Coskun, Tamer et al.The Lancet Diabetes & Endocrinology, Volume 13, Issue 8, 674 – 684
37. Harrison SA, Browne SK, Suschak JJ, Tomah S, Gutierrez JA, Yang J, Roberts MS, Harris MS. Effect of pemvidutide, a GLP-1/glucagon dual receptor agonist, on MASLD: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Hepatol. 2025 Jan;82(1):7-17. doi: 10.1016/j.jhep.2024.07.006. Epub 2024 Jul 11. PMID: 39002641.
38. Véniant MM, Lu SC, Atangan L, Komorowski R, Stanislaus S, Cheng Y, Wu B, Falsey JR, Hager T, Thomas VA, Ambhaikar M, Sharpsten L, Zhu Y, Kurra V, Jeswani R, Oberoi RK, Parnes JR, Honarpour N, Neutel J, Strande JL. A GIPR antagonist conjugated to GLP-1 analogues promotes weight loss with improved metabolic parameters in preclinical and phase 1 settings. Nat Metab. 2024 Feb;6(2):290-303. doi: 10.1038/s42255-023-00966-w. Epub 2024 Feb 5. PMID: 38316982; PMCID: PMC10896721.
39. Jastreboff AM, Ryan DH, Bays HE, Ebeling PR, Mackowski MG, Philipose N, Ross L, Liu Y, Burns CE, Abbasi SA, Pannacciulli N; MariTide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Once-Monthly

Maridebart Cafraglutide for the Treatment of Obesity - A Phase 2 Trial. N Engl J Med. 2025 Jun 23. doi: 10.1056/NEJMoa2504214. Epub ahead of print. PMID: 40549887.
40. le Roux CW, Steen O, Lucas KJ, Startseva E, Unseld A, Hennige AM. Glucagon and GLP-1 receptor dual agonist survodutide for obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding phase 2 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024 Mar;12(3):162-173. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00356-X. Epub 2024 Feb 5. PMID: 38330987.
41. Roche reports positive Phase Ib results for its dual GLP-1/GIP receptor agonist CT-388 in people with obesity. News release. Roche. May 15, 2024. Accessed May 16, 2024. https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2024-05-16
42. Kanbay M, Siriopol D, Copur S, Hasbal NB, Güldan M, Kalantar-Zadeh K, Garfias-Veitl T, von Haehling S. Effect of Bimagrumab on body composition: a systematic review and meta-analysis. Aging Clin Exp Res. 2024 Sep 9;36(1):185. doi: 10.1007/s40520-024-02825-4. PMID: 39251484; PMCID: PMC11385021.

Secțiunea 43. Chirurgia Metabolică și Intervenții Avansate

Capitolul 43.1. Indicații și tipuri de chirurgie metabolică

Adriana Fodor

Obezitatea este o boală cronică progresivă, asociată cu o creștere semnificativă a mortalității și morbidității. Îngrijirea complexă a obezității trebuie făcută de o echipă multidisciplinară care să asigure acces la suport nutrițional, medicație antiobezitate, chirurgie metabolică, modificări comportamentale și terapie psihologică. Inițial, procedurile chirurgicale pentru reducerea greutății la persoanele cu obezitate au fost încadrate în termenul de chirurgie bariatrică, având originea în cuvintele din limba greacă "baros" (greutate, corpolență) și "iatrikos" (tratament medical, vindecare). Ulterior s-au observat beneficii care trec dincolo de scăderea în greutate și care se atribuie modificărilor neurohormonale, motiv pentru care a fost redenumită chirurgie metabolică. Cei doi termeni sunt în general folosiți ca sinonimi în lucrările științifice.

În 2022, Societatea Americană de Chirurgie Metabolică și Bariatrică (ASMBS) și Federația Internațională pentru Chirurgia Obezității și Tulburărilor Metabolice (IFSO) au stabilit indicațiile chirurgiei metabolice/bariatrice:[1]

- Adulți cu IMC ≥35 kg/m^2, indiferent de prezența, absența sau severitatea comorbidităților. Chirurgia metabolică s-a dovedit superioară dietei, exercițiilor fizice și altor intervenții asupra stilului de viață în obținerea unei pierderi substanțiale și durabile în greutate și în îmbunătățirea afecțiunilor comorbide legate de obezitate;
- Adulți cu un IMC între 30- 35 kg/m^2 cu diabet zaharat tip 2 (DZ2) sau alte comorbidități care nu obțin o pierdere în greutate substanțială sau durabilă sau o îmbunătățire a comorbidităților prin metode non-chirurgicale. Lista comorbidităților nu este exclusivă: apnee obstructivă în somn, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, sindromul Pickwick, steatoză/steatohepatită non-alcoolică (asociată disfuncției metabolice), boala de reflux gastroesofagian (BRGE), astm bronșic, stază venoasă, incontinență urinară, artrită debilitantă, descalificare pentru alte intervenții chirurgicale din cauza obezității (de exemplu, intervenții chirurgicale pentru osteoartrită, hernii sau incontinență de stres);
- Copii și adolescenți cu obezitate clasa III (IMC > percentila 140 pentru vârstă și sex) indiferent de prezența comorbidităților sau obezitate clasa II (IMC > percentila 120 pentru vârstă și sex) în prezența comorbidităților majore.

Recomandările pentru adulți au fost preluate de către Societatea Română de Chirurgie Bariatrică și Metabolică, fiind incluse în Recomandările pentru îngrijirea persoanelor cu obezitate din România ale Forumului Român de Obezitate-FORO.

Cele mai multe programe de chirurgie bariatrică încurajează pacienții să își optimizeze stilul de viață înainte de operație, pentru a-și demonstra angajamentul în managementul obezității pe termen lung. Pierderea în greutate rezultată poate aduce pacientul în afara criteriilor pentru chirurgia bariatrică îndeplinite la intrarea în programul de chirurgie bariatrică. Orice pierdere în greutate în pregătirea pentru intervenția chirurgicală este puțin probabil să fie suficient de substanțială pentru a trata comorbiditățile și nici să fie susținută. Ca atare, această pierdere în greutate preoperatorie nu trebuie să împiedice intervenția chirurgicală.[1]

Este important de asemenea momentul în care se face indicația pentru chirurgie bariatrică. Pacienții cu DZ2 vor beneficia de remisia DZ2 dacă intervenția se face în primii 5 ani de la diagnosticul DZ2. Cei cu vechimea bolii mai mare de 10 ani vor beneficia de ameliorarea HbA1c, reducerea numărului de medicamente pentru controlul glicemic, dar au șanse mai mici de remisie.

Chirurgia bariatrică conduce la pierdere în greutate prin trei mecanisme principale: *malabsorbție*, *restricție* și răspunsul *neurohormonal* care reglează foamea și echilibrul energetic. Unele proceduri au atât o componentă restrictivă, cât și una malabsorbtivă; majoritatea procedurilor moderne provoacă și un răspuns neurohormonal, pe lângă restricție și/sau malabsorbție.[1]

Procedurile restrictive promovează pierderea în greutate prin limitarea aportului caloric rezultat prin reducerea capacității stomacului. Acest lucru se realizează prin rezecție gastrică, bypass, utilizarea de dispozitive care ocupă spațiu în stomac sau crearea unei obstrucții la ieșirea din stomac.

Procedurile malabsorbtive promovează pierderea în greutate prin reducerea capacității funcționale de absorbție a intestinului subțire. Acest lucru se realizează fie prin ocolirea de către alimente a unor segmente ale intestinului subțire, fie prin devierea secrețiilor biliopancreatice care intervin în absorbția nutrienților. Gradul de pierdere în greutate depinde de lungimea rămasă a intestinului subțire funcțional.

Procedurile care combină efectul restrictiv și malabsorbtiv consacrate sunt: bypass-ul gastric cu anastomoză în Y (Roux-en-Y/RYGB) cu o variantă de *one anastomosis gastric bypass* (OAGB), diversia biliopancreatică cu comutare duodenală (BPD/DS), bypass-ul duodenoileal cu anastomoză unică (SADI-S) și gastrectomia cu sleeve.

În 2024 s-au facut peste 500.000 de intervenții bariatrice la nivel mondial, din care 60% sleeve gastric laparoscopic (LSG), 30% RYGB, 4,3% OAGB, 4,9% alte proceduri.[2]

43.1.1. Gastrectomia laparoscopică cu sleeve (LSG)

Este la ora actuală cea mai frecventă procedură bariatrică efectuată în lume.[2] LSG este o gastrectomie parțială în care se îndepărtează majoritatea curburii mari a stomacului (aprox. 75% din volumul stomacului) și se creează un stomac tubular (Figura 43.1.1a.). LSG este mai ușor de efectuat din punct de vedere tehnic decât RYGB, deoarece nu necesită anastomoze multiple. De asemenea, riscul de malabsorbție este mic. Într-o meta-analiză recentă, LSG a fost asociată cu un risc mai scăzut de mortalitate de orice cauză, comparativ cu RYGB.[3] Succesul LSG nu se datorează doar aportului alimentar restricționat, ci și modificărilor hormonale care apar postoperator. LSG îndepărtează fundul stomacului, care conține majoritatea celulelor producătoare de grelină. Nivelurile de grelină scad, iar nivelul de GLP-1 și peptid YY cresc, promovând o senzație mai redusă de foame.[4]

Efectele adverse ale LSG - LSG transformă stomacul într-un organ cu presiune mare, cu sfincter la ambele capete. Prin urmare, crește riscul de scurgeri la nivelul anastomozei și de BRGE. De altfel, BRGE severă și esofagul Barrett preexistente reprezintă contraindicații relative pentru LSG.

Pierderea în greutate la 2 ani postoperator este de aproximativ 20-25% din greutatea inițială.[5]

43.1.2. Bypass-ul gastric cu ansă în Y (Roux-en-Y gastric bypass - RYGB)

Până la începutul anilor 2000, RYGB a fost cea mai efectuată intervenție bariatrică la nivel mondial. A fost depășită de LSG, dar rămâne a doua cea mai frecventă procedură bariatrică.[2] RYGB se realizează prin crearea unei pungii gastrice proximale mici (aproximativ 30 mL), separată de restul stomacului distal și anastomozată la o ansă a intestinului subțire (Figura 43.1.2b.).

RYGB duce la reducerea greutății prin mecanisme multiple:

- Restricționarea cantității de alimente ingerate (restricție). Punga gastrică mică (30 mL) și orificiul anastomotic îngust (15 până la 20 mm) restricționează aportul de alimente;
- Limitarea cantității de nutrienți absorbiți din alimentele ingerate (malabsorbție). Ansa jejunală se conectează direct la punga gastrică, alimentele ocolesc astfel cea mai mare parte a stomacului, duodenului și prima porțiune a intestinului subțire, care sunt esențiale pentru absorbția fierului, calciului și a unor micronutrienți (ex. vitamina B12). Alimentele intră în jejun

fără a se amesteca mai întâi cu bila și enzimele pancreatice proximal anastomozei distale, reducând și mai mult absorbția grăsimilor, proteinelor și micronutrienților. În general, RYGB provoacă o malabsorbție mai puțin severă decât BPD/DS și SADI-S;

- Modificarea răspunsului hormonal la alimente. Anastomoza gastrojejunală predispune la sindrom dumping atunci când se ingeră carbohidrați cu absorbție rapidă. Acest răspuns poate condiționa negativ postoperator consumul de alimente bogate în zahăr. În plus, secreția de grelină de la nivelul stomacului și duodenului este inhibată de RYGB, contribuind la pierderea caracteristică a apetitului observată la pacienții post-RYGB. Nivelurile reduse de grelină pot în cele din urmă crește la nivelurile lor preoperatorii. Hormoni precum GLP-1, colecistokinina și polipeptidul Y (PYY) sunt crescuți după RYGB și pot favoriza efectul anorexigen.[6]

Efectele adverse ale RYGB - În general, RYGB și LSG au rate similare ale complicațiilor majore, dar RYGB este asociat cu mai multe complicații minore decât LSG.[7] RYGB este contraindicat la pacienții cu intestin scurt, malnutriție severă sau intervenții chirurgicale gastrice majore anterioare. Deoarece RYGB implică două anastomoze gastrointestinale, poate fi mai riscant pentru pacienții care au tratament cronic cu glucocorticoizi sau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene din cauza riscului de scurgeri sau ulcerații marginale.

Pierderea în greutate la 2 ani postoperator este de aproximativ 30-35% din greutatea inițială.[8]

43.1.3. Bypass gastric cu o singură anastomoză (OAGB)

Este o modificare a bypass-ului gastric, mai ușor de efectuat din punct de vedere tehnic decât RYGB, deoarece necesită o singură anastomoză (Figura 43.1.1c.). Este denumit și mini-bypass gastric. Este o procedură atât restrictivă, cât și malabsorbtivă. A devenit destul de populară în ultima decadă, fiind în prezent a treia cea mai efectuată procedură la nivel mondial.[2] Rezultatele metabolice sunt similare cu ale RYGB și LSG. Durata operației este mai scurtă, dar perioada spitalizării și rata complicațiilor sunt similare cu a RYGB și LSG.[7]

43.1.4. Diversia biliopancreatică cu comutare duodenală (BPD/DS)

Are un impact profund asupra absorbției de calorii și grăsimi, realizând o reducere în greutate mai mare decât RYGB și LSG. Deoarece BPD/DS este o operație complexă din punct de vedere tehnic (Figura 43.1.1d.), cu o rată ridicată a complicațiilor, nu a fost pe deplin adoptată de toți chirurgii bariatrici. Unii chirurgi efectuează această procedură la pacienții cu un IMC >50 kg/m^2, în timp ce alții o practică în cazul eșecului sau al recidivei- recâștigului în greutate- după alte proceduri.

Pierderea în greutate estimată la 2 ani postoperator este de 40% din greutatea inițială.

Efectele adverse. BPD/DS are cea mai mare rată a complicațiilor chirurgicale și nutriționale dintre toate operațiile bariatrice, ca: malnutriția proteică, anemie, diaree și ulcerația stomei.[9]

43.1.5. Bypass duodenoileal cu o singură anastomoză și cu gastric sleeve (SADI-S)

Este o variantă simplificată a BPD/DS. Procedura SADI-S a fost dezvoltată pentru a reduce complexitatea și riscurile BPD/DS. După crearea unui SG, duodenul este secționat la aproximativ 4 cm de pilor. Apoi se creează o singură anastomoză între duoden și ileonul proximal, creând o ansă aferentă de lichid biliopancreatic și o ansă eferentă care acționează ca un canal comun (Figura 43.1.1e.).

Există date limitate pe termen lung despre această procedură. Cea mai bună estimare a pierderii totale în greutate la 2 ani după SADI-S este între 35 - 40%.

43.1.6. Inelul gastric reglabil (Adjustable gastric banding-AGB)

Este o procedură pur restrictivă care compartimentează partea superioară a stomacului prin plasarea unei benzi protetice ajustabile, strânse, în jurul intrării în stomac (Figura 43.1.1f.). Cel mai frecvent se efectuează laparoscopic.

AGB se efectuează mai rar în practica bariatrică curentă, scăzând de la 25% din totalul procedurilor bariatrice în 2003 la 1% în 2019. Scăderea se datorează pierderii în greutate relativ modeste, ratei ridicate de reintervenție și recidivei.[10]

43.1.7. Balonul intragastric (IGB)

Constă din inserarea unui balon moale, umplut cu soluție salină sau gaz, care prin mecanism restrictiv promovează senzație de sațietate. Sistemele IGB disponibile comercial variază în funcție de design, material, metode de inserție/extracție, volum și durata maximă a inserției. IGB este o opțiune pentru pacienții cu un IMC >27 kg/m^2 în Europa sau >30 kg/m^2 în Statele Unite care nu au reușit să scadă în greutate doar prin optimizarea stilului de viață (OSV). Nu este clar dacă terapia cu IGB ar trebui utilizată singură, secvențial, cu terapii concomitente sau ca o punte către chirurgia bariatrică.[11] Plasarea balonului este contraindicată la pacienții care au suferit anterior intervenții chirurgicale gastrice sau care au hernii hiatale mari (>5 cm).

Pierderea în greutate inițială este de 5-15%, dar recâștigul ponderal ulterior este frecvent.

Efecte adverse ale IGB includ greață, vărsături, reflux, migrarea balonului, scurgeri din balon și perforație stomacală sau intestinală. IGB-urile sunt de obicei umplute cu soluție salină colorată în albastru. Dacă urina pacientului devine albastră sau verde, atunci trebuie suspectată o scurgere din balon. Pacienții trebuie să solicite imediat asistență medicală, deoarece balonul ar putea migra și provoca obstrucție intestinală. Este esențial ca IGB-urile să nu fie păstrate peste durata maximă recomandată de producător, datorită creșterii ratei de scurgere din balon.

43.1.8. Gastroplastia endoscopică (ESG)

Este o versiune a sleeve-ului gastric, în care sunt plasate endoscopic suturi la nivelul stomacului, care plicaturează pereții stomacului, fără rezecție gastrică. Mecanismul de reducere ponderală este pur restrictiv (în detaliu în cap. 43.4.).

43.1.9. Alte proceduri mai puțin folosite

- **Naveta transpilorică (Transpyloric shuttle-TPS)** este un dispozitiv gastric plasat endoscopic în stomacul distal, menit să blocheze pilorul și să împiedice alimentele să ajungă în duoden. Spre deosebire de balonul intragastric nu este menită să ocupe spațiu în stomac și nu are riscul să se spargă, dar mecanismul este tot restrictiv;
- **Bypass gastrointestinal** cu dispozitive plasate endoscopic care realizează o barieră pentru absorbția conținutului luminal în intestinul subțire proximal. Acesta este utilizat în principal pentru pacienții cu DZ2 și obezitate, în asociere cu OSV. În prezent, niciun dispozitiv de barieră nu este aprobat de FDA. Doar o barieră duodenal-jejunală (duodenal-jejunal barrier liner-DJBL) a fost testată în studii randomizate. DJBL a fost asociat cu o pierdere totală în greutate cu 18,9%.[12] Profilul de siguranță al DJBL pare a fi acceptabil;
- **Plicatura gastrică laparoscopică (Laparoscopic gastric plication -LGP)** este similară cu gastroplastia endoscopică cu sleeve (ESG), formează un sleeve gastric fără rezecție. Spre deosebire de ESG, LGP se efectuează laparoscopic și nu necesită echipament endoscopic special; sleeve-ul gastric se formează prin plicatura curburii mari pentru a reduce lumenul stomacului.

Comparativ cu LSG, LGP pare să aibă rezultate pe termen lung mai slabe, mai multe complicații, cu un timp operator și o durată similară a spitalizării. Prin urmare, nu se știe în acest moment dacă LGP va deveni o operație bariatrică semnificativă.

- **Embolizare arterială** a arterei gastrice stângi induce ischemia localizată a fundului gastric, ceea ce modulează funcția endocrină pentru suprimarea apetitului.

Deși aduce beneficii superioare OSV, embolizarea arterială bariatrică nu se apropie de eficacitatea pierderii în greutate a altor intervenții chirurgicale bariatrice,[12] dar pare a fi la fel de eficientă ca multe medicamente disponibile pentru pierderea în greutate. Rămâne pentru moment o procedură experimentală.

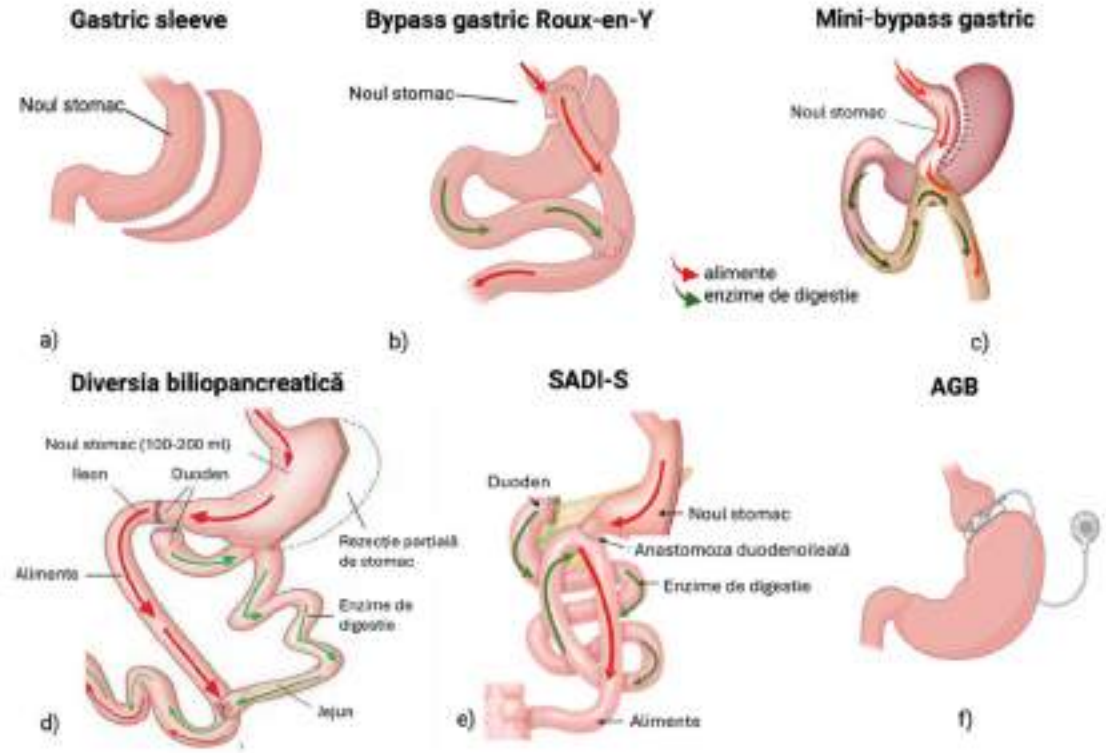


Figura 43.1.1 Principalele tipuri de chirurgie metabolică. Creată în BioRender. Fodor, A. (2025) https://BioRender.com/t942mha.

Criterii de prioritizare a chirurgiei bariatrice/metabolice în Recomandările Forumului Român de Obezitate- FORO:

Indicațiie generale ale chirurgiei bariatrice/metabolice sunt cele prezentate anterior conform recomandărilor societăților profesionale internaționale. Recunoscând că resursele ce pot fi alocate tratamentului obezității de către sistemele de asigurări de sănătate sunt limitate, Forumul Român de -FORO propune prioritizarea intervențiilor farmacologice și chirurgicale/minim-invazive pe baza unor clase de risc ale obezității, încadrarea în acestea fiind făcută în funcție de criterii antropometrice (IMC, raport talie/înălțime), stadiile Edmonton și categoriile de risc cardiovascular ale Societății Europene de Cardiologie.[13] În figura 43.1.2. este prezentată încadrarea în clase de risc ale obezității, iar în figura 43.1.3. prioritizarea intervențiilor în care chirurgia metabolică este recomandată de elecție pentru pacienții în clasa de risc foarte sever, cu mențiunea că și pacienții din clasa de risc sever care nu obțin țintele ponderale și de control a comorbidităților/complicațiilor prin metode farmacologice pot deveni candidați pentru chirurgia metabolică.

Figura 43.1.2. Clase de risc ale obezității conform Recomandărilor Forumului Român de Obezitate-FORO (reprodus cu permisiune)

Figura 43.1.3 Prioritizarea chirurgiei metabolice conform Recomandărilor Forumului Român de Obezitate-FORO (reprodus cu permisiune)

Bibliografie:

1. Eisenberg D. 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. Surgery for Obesity and Related Diseases. 2022;18(12): :1345-1356. doi: 10.1016/j.soard.2022.08.013.

2. International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). Available from: https://www.ifso.com/pdf/8th-ifso-registry-report-2024-latest-new.pdf. 8th IFSO 2024 Registry Report.

3. Sakurai Y, Balakrishnan P, Kuno T, Yokoyama Y, Bowles M, Takagi H, et al. Comparative survival of sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass in adults with obesity: a systematic review and meta-analysis. Surg Obes Relat Dis. 2025 May;21(5):559–569. doi: 10.1016/j.soard.2024.11.016

4. Ramón JM, Salvans S, Crous X, Puig S, Goday A, Benaiges D, et al. Effect of Roux-en-Y Gastric Bypass vs Sleeve Gastrectomy on Glucose and Gut Hormones: A Prospective Randomised Trial. Journal of Gastrointestinal Surgery. 2012;16(6) :1116-22. doi: 10.1007/s11605-012-1855-0
5. Sarr MG. Outcome of sleeve gastrectomy as a primary bariatric procedure. Br J Surg. 2014 May;101(6):661-8. doi: 10.1002/bjs.9447.
6. Jacobsen SH, Olesen SC, Dirksen C, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, Kielgast U, et al. Changes in gastrointestinal hormone responses, insulin sensitivity, and beta-cell function within 2 weeks after gastric bypass in non-diabetic subjects. Obes Surg. 2012 Jul;22(7):1084-96. doi: 10.1007/s11695-012-0621-4. 7.
7. Ghiassi S, Nimeri A, Aleassa EM, Grover BT, Eisenberg D, Carter J. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery position statement on one-anastomosis gastric bypass. Surg Obes Relat Dis. 2024 Apr;20(4):319-335. doi: 10.1016/j.soard.2023.11.003.
8. Nelson DW, Blair KS, Martin MJ. Analysis of obesity-related outcomes and bariatric failure rates with the duodenal switch vs gastric bypass for morbid obesity. Archives of Surgery. 2012;147(9): 847-54. doi: 10.1001/archsurg.2012.1654.
9. Hsu JL, Ismail S, Hodges MM, Agala CB, Farrell TM. Bariatric surgery: trends in utilization, complications, conversions and revisions. Surg Endosc. 2024 Aug;38(8):4613–4623. doi: 10.1007/s00464-024-10985-7.
10. Puzziferri N, Roshek TB, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, Livingston EH. Long-term follow-up after bariatric surgery: A systematic review. JAMA. 2014 Sep 3;312(9):934-42. doi: 10.1001/jama.2014.10706.
11. Muniraj T, Day LW, Teigen LM, Ho EY, Sultan S, Davitkov P, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on Intragastric Balloons in the Management of Obesity. Gastroenterology. 2021 Apr;160(5):1799-1808. doi: 10.1053/j.gastro.2021.03.003.
12. Hafezi-Nejad N, Bailey CR, Gunn AJ, Weiss CR. Weight Loss after Left Gastric Artery Embolization: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Vasc Interv Radiol. 2019 Oct;30(10):1593-1603. doi: 10.1016/j.jvir.2019.06.020
13. Hâncu N, Poiană C, Roman G, Bala C. Recomandări pentru îngrijirea persoanelor cu obezitate în România-2023. [Internet] Available from https://frdnbm.ro/wp-content/uploads/2023/01/Recomandari-POB-full-text-ianuarie-2023-final.pdf. 2023

Capitolul 43.2. Rezultate metabolice și impact asupra diabetului

Adriana Fodor

Chirurgia metabolică și procedurile bariatrice rămân cea mai eficientă opțiune de pierdere în greutate susținută pentru pacienții cu obezitate. Pe lângă reducerea în greutate, chirurgia metabolică duce la o îmbunătățire semnificativă sau chiar la remisia multora din complicațiile și comorbiditățile obezității.

Există numeroase dovezi care atestă că chirurgia metabolică duce la o pierdere în greutate pe termen lung, mai mare decât intervențiile non-chirurgicale disponibile pentru obezitate, indiferent de procedura metabolică utilizată. Avantajul chirurgiei bariatrice față de tratamentul non-chirurgical al obezității este cel mai bine ilustrat de studiul suedez the Swedish Obese Subjects (SOS) (n = 4047; IMC >34 kg/m^2). La 20 de ani postoperator, pierderea în greutate a fost de 26% după bypass-ul gastric Roux-en-Y (RYGB), 18% după gastroplastia cu inel vertical, 13% după inelul gastric ajustabil (AGB) și doar 1% după tratament nechirurgical.[1]

Pierderea în greutate este variabilă în funcție de procedura metabolică.

Diversia biliopancreatică cu comutare duodenală (BPD/DS) oferă cea mai semnificativă pierdere în greutate, dar și cea mai mare rată de complicații. Un studiu randomizat pe 60 de pacienți cu IMC= 50-60 kg/m^2 a raportat o pierdere totală în greutate de 34% după BPD/DS și de 20% după bypass-ul gastric cu anastomoză în Y (Roux-en-Y/ RYGB) la 12 ani.[2] De asemenea, nivelul lipidelor serice (cu excepția HDL colesterolului) și hemoglobina A1c (-1,3% vs. -0,4%), s-au îmbunătățit mai mult în grupul cu BPD/DS comparativ cu RYGB. Cu toate acestea, numărul total de evenimente adverse a fost mai mare după DBP/DS (135 vs. 97) și mai mulți pacienți din grupul DBP/DS au necesitat reintervenție chirurgicală pentru malnutriție sau colecistectomie.[2]

În general, pacienții tratați prin **RYGB** și **gastrectomia laparoscopică cu sleeve (LSG)** au o pierdere în greutate similară. În primele 6 luni, pierderea medie în greutate este de 4,5 - 7 kg/lună. Ulterior, rata de pierdere în greutate tinde să încetinească la 2 - 3 kg/lună, iar pierderea totală în greutate atinge un vârf la 12 luni postoperator.

Deoarece popularitatea LSG a crescut substanțial, mai multe studii randomizate au evaluat eficacitatea sa în promovarea scăderii în greutate, comparativ cu RYGB.

Într-un studiu randomizat multicentric elvețian (SM-BOSS) efectuat pe 217 pacienți cu un IMC între 35-61 kg/m^2, nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește pierderea în greutate la 1, 2, 5 sau 10 ani după RYGB comparativ cu LSG (Tabelul 43.2.1.). La 10 ani, pierderea medie în greutate a fost de 27,7 % pentru RYGB și de 25,5 % după LSG.[3] Nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește rezultatele metabolice (de exemplu, remisia diabetului zaharat tip 2- DZ2, dislipidemiei și a hipertensiunii arteriale), cu excepția faptului că simptomele bolii de reflux gastroesofagian (BRGE) s-au ameliorat semnificativ la pacienții care au suferit RYGB, dar s-au agravat la pacienții care au avut LSG. Mai mulți pacienți au necesitat reintervenție după LSG decât după RYGB, fie pentru pierdere insuficientă în greutate, fie pentru reflux acid sever (29,9% față de 5,5%).[3]

În alt studiu randomizat multicentric finlandez (SLEEVEPASS), efectuat pe 240 de pacienți cu obezitate severă, pacienții care au suferit RYGB au avut o pierdere în greutate puțin mai mare decât pacienții care au suferit LSG, 26,9% vs. 23,4%. Între LSG și RYGB, nu a existat o diferență semnificativă statistic în rata de remisie a DZ2 (26% față de 33%), dislipidemiei (19% față de 35%) sau apneei obstructive în somn (16% față de 31%). Remisia hipertensiunii arteriale a fost superioară după RYGB (8% față de 24%). Esofagita a fost mai prevalentă după LSG (31% față de 7%), fără nicio diferență semnificativă statistic în esofagul Barrett (4% față de 4%). Rata generală de reoperații a fost de 15,7% după LSG și de 18,5% după RYGB.[4]

Un studiu recent randomizat multicentric din Olanda (SleeveBypass), a înrolat 628 pacienți cu obezitate tratați prin LSG sau RYGB. Pierderea totală în greutate la 5 ani a fost de 22,5% după LSG și de 26% după RYGB. În ambele grupuri, comorbiditățile asociate obezității s-au îmbunătățit semnificativ după 5 ani. Dislipidemia s-a îmbunătățit mai frecvent după RYGB (83%) comparativ cu LSG (62%). BRGE *de novo* a apărut mai frecvent după LSG (16%) comparativ cu RYGB (4%). Complicațiile minore au fost mai frecvente după RYGB (5%) comparativ cu LSG (2%). Nu s-au constatat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește complicațiile majore și calitatea vieții.[5]

Deși cele trei studii randomizate au avut concluzii ușor diferite din cauza design-ului diferit, din datele prezentate reiese că eficacitatea LSG și RYGB este destul de similară și nu a existat nicio diferență semnificativă în ratele de remisie a DZ2 în niciunul dintre studii. LSG și RYGB diferă însă, în ceea ce privește profilul complicațiilor: majoritatea reintervențiilor după LSG au fost pentru BRGE sever, de asemenea simptomele BRGE preexistente s-au agravat după SG, dar s-au ameliorat după RYGB. Alegerea LSG versus RYGB poate depinde de riscul potențial și de consecințele mai acceptabile pentru pacient.

În studiile observaționale, pierderea în greutate după RYGB a fost puțin mai mare decât după LSG. Într-un studiu retrospectiv, efectuat pe peste 65.000 de pacienți (PCORnet), pierderea medie în greutate la 5 ani a fost cu 6,7% mai mare după RYGB, comparativ cu LSG[6] (Tabelul 43.2.1.). Diferența raportată între cele două proceduri poate reflecta variabilele nemăsurate, derivate din preferințele pacientului și ale chirurgului; atitudinile, motivațiile și comportamentele pacienților; precum și tehnica chirurgicală. Rata evenimentelor adverse majore la 30 de zile a fost de 5% pentru RYGB, 2,6% pentru SG și 2,9% pentru AGB.[6]

Pierderea în greutate prin **Adjustable gastric banding -AGB** este mai lentă, de 0,5 kg/săptămână până la atingerea stabilizării la aproximativ 2 ani. Într-un studiu longitudinal multicentric (Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery -LABS), pierderea în greutate la 7 ani după AGB a fost de 14,9% din greutatea inițială.[7] Recâștigul ponderal între anii 3 - 7 a fost de 1,4% din greutatea inițială. Deși majoritatea pacienților se simt bine inițial, în cele din urmă nu reușesc să își mențină pierderea în greutate sau unii nici nu reușesc să scadă semnificativ în greutate. Acest lucru subliniază importanța optimizării stilului de viață în primii 1-2 ani după operație, pentru a obține succesul pe termen lung. Din cauza eficacității sale slabe, AGB este rareori efectuată în practica metabolică contemporană.

Indiferent de procedură, majoritatea pacienților vor recâștiga în timp o parte din greutatea pierdută inițial, de obicei începând cu al doilea an postoperator. În primul deceniu după operație, pacienții recâștigă de obicei 5 -10% din greutatea totală. De exemplu, în studiul suedez pierderea totală în greutate a scăzut de la 32% la 25% în decurs de 10 ani după RYGB;[8] în studiul longitudinal LABS, pierderea în greutate a scăzut de la 35% la 28% în decurs de 7 ani după RYGB;[7] într-un alt studiu amplu pe termen lung, pierderea totală în greutate a scăzut de la 35% la 27% în decurs de 12 ani după RYGB.[9]

Tabelul 43.2.1 Rezultatele metabolice ale principalelor proceduri bariatrice

Procedura metabolică / nr. pacienți	Reducere în greutate (%) la 1 an	Reducere în greutate (%) la 5 ani	Reducere în greutate (%) la 10 ani	Remisia DZ2	Ref.
BPD-DS /25			34%	16%	2
RYGB/110			27,7%		3
RYGB/ 119			26,9%	33%	4
RYGB/ 23			20%	13%	2
RYGB/316	29,9%	26%		56,5%	5
RYGB/32208	31,2%	25,5%			6
RYGB/1738		28,4%		60%	7
RYGB/418	35%	28%	26,9%	66% (la 2 ani), 62% (la 6 ani), 51% (la 12 ani)	9

OAGB/2223		31,9%	29,64%	67% (la 5 ani), 74% (la 10 ani), 67% (la 15 ani)	10
SG/107			25,5%		3
SG/121			23,4%	26%	4
SG/312	28,4%	22,5%		55,6%	5
SG /29693	25,5%	18,8%			6
LAGB /3192	13,7%	11,7			6
LAGB/610		14,9%		20%	7

Impactul chirurgiei bariatrice asupra DZ2. În ultimul deceniu, foarte multe studii au evaluat eficacitatea antidiabetică a chirurgiei metabolice/bariatrice comparativ cu terapia medicamentoasă. Aproape invariabil toate studiile au arătat superioritatea chirurgiei metabolice față de terapia medicamentoasă în atingerea țintelor glicemice. Per total, chirurgia metabolică scade HbA1c cu 2-3,5%, comparativ cu 1-1,5% pentru terapia medicală. Chirurgia a fost superioară și în ce privește obiectivele secundare: controlul greutății și remisia sindromului metabolic. O meta-analiză a 7 studii a constatat că RYGB duce la rate mai mari de remisie a DZ2 decât terapia medicală la 1, 3 și 5 ani (RR=18; 95%CI, 4.53– 71.70; P < .0001 la 1 an; RR=29.58; 95%CI, 5.92–147.82; P < .0001 la 3 ani; RR=16.92; 95%CI, 4.15–69.00; P < .0001 la 5 ani), precum și la rate mai mari de reducere a comorbidităților asociate obezității: hipertensiune arterială, dislipidemie, BRGE, dureri musculo-scheletale și sindrom de apnee în somn.[11]

Într-un studiu longitudinal prospectiv care a analizat rezultatele chirurgiei metabolice de la peste 100 de instituții participante și 28.616 pacienți cu DZ2 și obezitate, remisia sau ameliorarea diabetului la 12 luni a fost obținută la 83% dintre pacienții care au avut RYGB, 55% dintre cei care au avut LSG și 44% dintre cei care au avut AGB.[12] Analiza unei baze de date suedeze, a peste 8500 de pacienți cu DZ2 care au avut intervenție de chirurgie metabolică, a arătat remisia completă a DZ2 la 58% după 2 ani și la 47% după 5 ani. Rata de remisie a fost invers proporțională cu durata DZ2.[13]

La pacienți cu vechime mare a DZ2, unde nu este posibilă remisia bolii, chirurgia metabolică permite dezintensificarea schemei de tratament, reducerea numărului de medicamente antidiabetice și îmbunătățirea controlului glicemic. Într-un studiu caz-control din Franța, cu peste 30.000 de pacienți cu DZ2, cei care au avut o intervenție de chirurgie metabolică (AGB, LSG sau RYGB) au avut la 6 ani o probabilitate mai mare de a întrerupe tratamentul antidiabetic (-50% față de -9%) și o probabilitate mai mică de a inița medicație antidiabetică (1,4% față de 12%), comparativ cu pacienții care nu au avut o intervenție de chirurgie metabolică.[14]

Pacienții cu DZ2 necontrolat (HbA1c = 9,2%) și exces de greutate, tratați prin RYGB (n = 50) sau LSG (n = 49) plus terapie hipoglicemiantă, au avut o probabilitate semnificativ mai mare atinge o HbA1c ≤ 6,0% la 12 luni, comparativ cu pacienții tratați doar prin terapie medicamentoasă intensivă (n = 41) (42% față de 37% față de 12%).[15]

Impactul chirurgiei metabolice asupra bolii macrovasculare a fost documentat în mai multe studii retrospective ample, dar nu și în studii randomizate. Astfel, o meta-analiză a 6 trialuri clinice și 13 studii nerandomizate a arătat că chirurgia metabolică a fost asociată cu o reducere a mortalității (OR 0,34, IC 95% 0,25-0,46) și a ratei complicațiilor macrovasculare (OR 0,38, IC 95% 0,22-0,67) comparativ cu terapia medicamentoasă a DZ2.[16]

O meta-analiză a 12 studii care au inclus peste 32.000 de pacienți cu obezitate și DZ2 a arătat că, cei care au avut chirurgie metabolică au avut o incidență mai mică a complicațiilor microvasculare (OR 0,34, IC 95% 0,30-0,39) decât cei tratați medicamentos. Mai precis, chirurgia metabolică a redus incidența nefropatiei diabetice (OR 0,39, CI 95% 0,30-0,50), retinopatiei diabetice (OR 0,52, CI 95% 0,42-0,65) și neuropatiei diabetice (OR 0,27, CI 95% 0,22-0,34).[17]

Pacienții cu DZ2 cu durată mai scurtă a bolii, fără nevoie de insulinoterapie sau cu HbA1c mai scăzută, par să beneficieze mai mult de chirurgia metabolică decât cei cu DZ2 în stadii mai avansate. Aceste studii sugerează că intervenția chirurgicală metabolică nu ar trebui amânată până când DZ2 este slab controlat cu mai multe medicamente. Cu toate acestea, sunt necesare mai multe studii pentru a stabili beneficiile pe termen lung și siguranța intervenției timpurii.

Ghidurile actuale recomandă utilizarea chirurgiei metabolice în tratamentul DZ2 la pacienții cu IMC $\geq$ 35 kg/m^2, dar și cu IMC între 30 - 34,9 kg/m^2 dacă hiperglicemia nu este controlată în mod adecvat prin medicamente administrate oral sau injectabil.

Bibliografie:

1. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. JAMA. 2012;307(1) :56-65.doi: 10.1001/jama.2011.1914.
2. Salte OBK, Olbers T, Risstad H, Fagerland MW, Søvik TT, Blom-Høgestøl IK, et al. Ten-Year Outcomes Following Roux-en-Y Gastric Bypass vs Duodenal Switch for High Body Mass Index: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2024 Jun 3;7(6) doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.14340
3. Kraljević M. Long-Term Outcomes of Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass vs Laparoscopic Sleeve Gastrectomy for Obesity: The SM-BOSS Randomized Clinical. JAMA Surg. 2025;160(4):369–377. doi: 10.1001/jamasurg.2024.7052.
4. Salminen P, Grönroos S, Helmiö M, Hurme S, Juuti A, Juusela R, et al. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss, Comorbidities, and Reflux at 10 Years in Adult Patients with Obesity: The SLEEVEPASS Randomized Clinical Trial. JAMA Surg. 2022;157(8):656-666. doi: 10.1001/jamasurg.2022.2229.
5. Biter LU, 't Hart JW, Noordman BJ, Smulders JF, Nienhuijs S, Dunkelgrün M, et al. Long-term effect of sleeve gastrectomy vs Roux-en-Y gastric bypass in people living with severe obesity: a phase III multicentre randomised controlled trial (SleeveBypass). The Lancet Regional Health - Europe. 2024;38 :100836.doi: 10.1016/j.lanepe.2024.100836.
6. Arterburn D, Wellman R, Emiliano A, Smith SR, Odegaard AO, Murali S, et al. Comparative effectiveness and safety of bariatric procedures for weight loss a pcornet cohort study. Ann Intern Med. 2018;169(11) :741-750. doi: 10.7326/M17-2786.
7. Courcoulas AP, King WC, Belle SH, Berk P, Flum DR, Garcia L, et al. Seven-year weight trajectories and health outcomes in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) study. JAMA Surg. 2018;153(5) : 427-434.doi: 10.1001/jamasurg.2017.5025.
8. Sjostrom L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. J Intern Med. 2013;273 (3):219-34.doi: 10.1111/joim.12012.
9. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kim J, Kolotkin RL, Nanjee MN, et al. Weight and Metabolic Outcomes 12 Years after Gastric Bypass. New England Journal of Medicine. 2017;377(12): 1143-1155. doi:10.1056/NEJMoa1700459.
10. Almuhanna M, Soong TC, Lee WJ, Chen JC, Wu CC, Lee YC. Surgery for Obesity and Related Diseases. Surg Obes Relat Dis. 2021 May;17(5):968-975.doi: 10.1016/j.soard.2021.01.010.
11. Cui BB, Wang GH, Li PZ, Li WZ, Zhu LY, Zhu SH. Long-term outcomes of Roux-en-Y gastric bypass versus medical therapy for patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Surgery for Obesity and Related Diseases. 2021;17(7) :1334-1343.doi: 10.1016/j.soard.2021.03.001
12. Hutter MM, Schirmer BD, Jones DB, Ko CY, Cohen ME, Merkow RP, et al. First report from the American College of Surgeons Bariatric Surgery Center Network: Laparoscopic sleeve gastrectomy

has morbidity and effectiveness positioned between the band and the bypass. Ann Surg. 2011 Sep;254(3):410-20; discussion 420-2. doi: 10.1097/SLA.0b013e31822c9dac.
13. Jans A, Näslund I, Ottosson J, Szabo E, Näslund E, Stenberg E. Duration of type 2 diabetes and remission rates after bariatric surgery in Sweden 2007-2015: A registry-based cohort study. PLoS Med. 2019;16(11) :e1002985.doi: 10.1371/journal.pmed.1002985.
14. Thereaux J, Lesuffleur T, Czernichow S, Basdevant A, Msika S, Nocca D, et al. Association between bariatric surgery and rates of continuation, discontinuation, or initiation of antidiabetes treatment 6 years later. JAMA Surg. 2018;153(6) :526-533.doi: 10.1001/jamasurg.2017.6163.
15. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy in Obese Patients with Diabetes. N Engl J Med. 2017 Feb 16;376(7):641-651.doi: 10.1056/NEJMoa1600869.
16. Billeter AT, Eichel S, Scheurlen KM, Probst P, Kopf S, Müller-Stich BP. Meta-analysis of metabolic surgery versus medical treatment for macrovascular complications and mortality in patients with type 2 diabetes. Surgery for Obesity and Related Diseases. 2019;15(7) :1197-1210. doi: 10.1016/j.soard.2019.04.029.
17. Chen X, Zhang J, Zhou Z. The effects of metabolic surgery on microvascular complications in obese patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. Surgery for Obesity and Related Diseases. 2021;17(2) :434-443.doi: 10.1016/j.soard.2020.09.013.

Capitolul 43.3. Management post-operator și complicații

Adriana Fodor

Obiectivul chirurgiei metabolice/bariatrice este scăderea în greutate cât mai mare, cu menținerea sau atingerea unei stări nutriționale optime, cu prevenția deficitelor de micronutrienți și a pierderii masei musculare.

Candidații pentru chirurgie metabolică trebuie adresați unor centre specializate pentru evaluarea pre-operatorie complexă, intervenție chirurgicală și urmărire pe termen lung (Tabelul 43.3.1.). Restricția calorică importantă și menținută pe perioade lungi post-chirurgie este asociată cu risc de malnutriție (deficite proteice, de minerale, vitamine) care trebuiesc identificate și corectate la timp.

Tabelul 43.3.1. Principalele recomandări legate de etapele pre- și postoperatorii în chirurgia metabolică, adaptate după recomandările Forumului Român de Obezitate- FORO (reprodus cu permisiune).[1]

Etapa	Recomandări
Evaluarea preoperatorie	• Consultația preoperatorie la un nutriționist; • Esofagogastroscopia se recomandă ca test diagnostic de rutină; • Evaluarea psihologică; • Diagnosticul anterior de binge-eating sau depresie nu reprezintă o contraindicație absolută a intervenției chirurgicale; • Screening-ul și corecția eventualelor deficite de micronutrienți.
Managementul perioperator	• Screening-ul pentru apnee obstructivă în somn folosind criteriile STOP-BANG este recomandat preoperator; • CPAP perioperatorie trebuie recomandată la pacienții cu sindrom de apnee obstructivă severă în somn; • Nu există recomandări standard cu privire la doza și durata tromboprofilaxiei farmacologice după intervenția chirurgicală metabolică.
Urmărirea postoperatorie Tabel 10 (cont)	• Urmărirea postoperatorie multidisciplinară programată trebuie să fie oferită fiecărui pacient care urmează o intervenție chirurgicală metabolică; • Tratamentul cu acid ursodeoxicolic poate fi luat în considerare, în timpul fazei de scădere în greutate pentru prevenția calculilor biliari; • Suplimentarea cu micro- și/sau macronutrienți este recomandată după intervenția chirurgicală metabolică în funcție de tipul procedurii și de deficiențele documentate în timpul urmăririi; • Terapia cu inhibitori de pompă de protoni trebuie administrată pacienților care efectuează by-pass pentru prevenirea ulcerelor marginale; • Sfaturile nutriționale și comportamentale postoperatorii ar trebui oferite tuturor pacienților supuși unei intervenții chirurgicale bariatrice; • Sarcina după intervenția chirurgicală metabolică trebuie evitată în timpul fazei de scădere în greutate.

Cel mai actual și complet ghid internațional care orientează îngrijirea post-chirurgie metabolică/bariatrică este cel al American Association of Clinical Endocrinologists în colaborare cu alte societăți de profil publicat în 2019 și din care selectăm principalele recomandări.[2]

43.3.1. Dieta postoperatorie

Scopul îngrijirii nutriționale după procedurile chirurgicale de scădere în greutate este de a asigura energia și substanțele nutritive adecvate pentru a susține vindecarea țesuturilor după intervenția chirurgicală și pentru a susține conservarea masei corporale slabe în timpul pierderii accentuate din greutate. Alimentele și băuturile trebuie să minimizeze refluxul și să promoveze sațietatea precoce, maximizând în același timp pierderea în greutate. Pe măsură ce pacienții își reiau alimentația, aceștia

trebuie încurajați să consume o dietă sănătoasă și echilibrată, bogată în proteine slabe, fructe și legume, cereale integrale, lactate cu conținut scăzut de grăsimi și grăsimi sănătoase. Aportul și dimensiunea porțiilor din dieta sănătoasă vor crește în timp, pe măsură ce pacienții își reiau alimentația.

43.3.1.1. Dieta din etapa 1 și 2

Dieta postoperatorie imediată ar trebui să pună accent pe *hidratare și aportul de proteine*. Pacienții încep o dietă cu lichide clare (etapa 1) și, după o scurtă perioadă, trec la lichide complete și, eventual, alimente pasirate, piureuri, pe care le vor consuma până la câteva săptămâni postoperator (etapa 2). Hidratarea timpurie și consumul de proteine și carbohidrați pentru a satisface nevoile metabolice sunt esențiale, iar dieta de etapă 2 ajută la evitarea iritațiilor zonelor chirurgicale ale tractului digestiv. Multe programe externează pacienții din spital cu o dietă de etapă 2 care include surse lichide de proteine care conțin și cantități mici de carbohidrați. Alte programe externează pacienții cu o dietă pasirată. Educația preoperatorie trebuie să pună accent pe consumul postoperator a unei cantități adecvate de lichide clare și complete, zilnic, pentru a menține hidratarea și debitul urinar.

43.3.1.2. Dieta din etapa 3

Alimente solide-moi - Aproximativ la 10 - 14 zile postoperator, pe măsură ce se vindecă tractul gastrointestinal și pacienții pot tolera alimente cu textură mai solidă, dieta trebuie să includă alimente solide moi, cu accent pe surse de proteine, puțini carbohidrați și fibre (de exemplu, fructe și legume). Pacienții își pot îmbunătăți dieta (textura și porțiile) în funcție de toleranță. În această etapă, pasirarea alimentelor nu mai este necesară pentru majoritatea pacienților, cu excepția celor care încă au dificultăți de mestecat.

Indiferent de etapa dietei, pacienții trebuie sfătuiți să consume minim 1,5 L de lichide/zi pentru a preveni deshidratarea. Majoritatea pacienților găsesc dificil să consume atât de multe lichide din cauza capacității reduse a stomacului, a scăderii poftei de mâncare și a creșterii sațietății.

Toleranța alimentară variază foarte mult în funcție de pacient. Pacienților li se recomandă să mănânce încet, să mestece bine alimentele, să se oprească din mâncat imediat ce ating sațietatea și să evite consumul simultan de alimente și băuturi. Vărsăturile și disconfortul epigastric apar frecvent dacă alimentele sunt ingerate prea repede sau când pacientul mănâncă mai mult decât poate acomoda noul volum gastric redus. În primele luni după operație, majoritatea pacienților învață să recunoască sațietatea timpurie oferită de un volum gastric mic. Deoarece supraalimentarea poate duce la vărsături sau greață, majoritatea pacienților învață rapid să controleze dimensiunile porțiilor. Îndrumarea unui nutriționist cu experiență în dietă metabolică este recomandată în timpul tranziției între etapele dietei, conform ghidurilor de practică clinică.[2]

43.3.1.3. Dieta din etapa 4

Alimente solide - De obicei, pacienții trec la stadiul 4 al dietei, la alimente cu textură obișnuită, între 6-8 săptămâni după operație.[2] Există o variabilitate mare a toleranței alimentare și a cantității de alimente pe care pacienții o pot consuma, motiv pentru care este variabil și momentul în care un pacient va ajunge în această etapă. Unele programe nu au o dietă de etapă 4, deoarece majoritatea pacienților tolerează deja alimentele obișnuite în etapa 3.

Trecerea prin etapele dietei ar trebui să se bazeze pe toleranța individuală. Pe măsură ce pacienții avansează în dieta lor, aceștia trebuie încurajați să consume o dietă sănătoasă și echilibrată.

43.3.2. Recomandări privind dieta pe termen lung

Se recomandă o dietă bine echilibrată care să conțină toți nutrienții esențiali pentru menținerea continuă a sănătății și a greutății.

Obezitatea este o afecțiune cronică și, deși chirurgia are o influență puternică asupra foamei și sațietății, stimulii alimentari rămân omniprezenți în mediul înconjurător. Toți pacienții ar trebui

încurajați să participe la grupuri de sprijin, auto-monitorizare și/sau tehnologii mobile pentru a îmbunătăți pierderea în greutate și riscurile cardiometabolice după procedurile bariatrice. Pacienții ar trebui urmăriți frecvent de nutriționist în primul an sau până la menținerea greutății. Ghidul Societății Americane de Chirurgie Metabolică și Metabolică sugerează ca pacienții să fie urmăriți de nutriționist în lunile 1, 3, 6, 9 și 12 în primul an după operație. Odată ce pacientul are o greutate stabilă, frecvența monitorizărilor poate scădea; dacă se recâștigă o anumită greutate, pacientul ar trebui revăzut mai frecvent de către nutriționist.[2]

43.3.3. Suplimentarea cu micronutrienți

Suplimentarea cu micronutrienți se începe la externarea din spital, cu vitamine masticabile sau lichide; la 3 luni, majoritatea pacienților pot tolera pastilele obișnuite cu conținut de vitamine.

În trecut, pacienții erau instruiți să ia una sau două pastile de multivitamine pe zi după chirurgia metabolică. Cu toate acestea, există o mare variabilitate în formulările multivitaminelor, iar majoritatea nu conțin suficient fier elementar sau calciu pentru a satisface nevoile pacienților bariatrici. Prin urmare, o abordare de tipul „o singură mărime se potrivește tuturor" nu funcționează pentru fiecare pacient care a suferit o intervenție metabolică; suplimentarea trebuie adaptată la aportul și starea nutrițională a fiecărui individ, pe baza evaluării biochimice regulate. Suplimentul trebuie să conțină cel puțin cantitățile zilnice recomandate (RDA) pentru vitamina K, biotină, zinc, tiamină, vitamina B12, acid folic, fier și cupru. Cantitățile minime zilnice de vitamine și minerale necesare pentru a preveni deficiențele sunt rezumate în tabelul 43.3.2.

Testele de laborator nutriționale, programate la intervale regulate în funcție de procedura metabolică, sunt necesare pentru a permite ajustări ale regimurilor standard de suplimente.[2]

Tabelul 43.3.2. Suplimentarea cu micronutrienți după chirurgia metabolică[2]

	Prevalența preoperatorie a deficitului	**Prevalența postoperatorie a deficitului**	**RDA**	**Suplimentare**
Vitamina A	Până la 17%	8 - 11% după RYGB 70% după BPD/DS	Bărbați: 900 mcg (3000 IU) Femei: 700 mcg (2300 IU)	LAGB: 5000 UI/zi RYGB sau LSG: 5000 – 10.000 UI/zi BPD/DS: 10.000 UI/zi
Vitamina D	85%	63%	600 UI Sarcină, lactație, > 71ani: 800 UI	3000 UI D3/zi din toate sursele, pentru a menține nivele serice de 25(OH)D >30 ng/mL
Vitamina E	2,2%	Rar	15 mg (22,4 UI) Lactație: 19 mg (28,4 UI)	Adulți și adolescenți >14 ani: 15 mg (22,4 UI)/zi Lactație: 19 mg (28,4 UI)/zi
Vitamina K	Rar	Rar	90 - 120 mcg	LAGB, RYGB, LSG: 90 - 120 mcg/zi BPD/DS: 300 mcg/zi
Vitamina B1	7%	19% la 3 luni, 9% la 6 luni, 6% la 12 luni	1,5 mg	>12 mg/zi, preferabil 50 - 100 mg/zi din suplimente de complex B Cu hidratarea i.v., 100 mg B1 trebuie adăugată la soluția de hidratare
Vitamina B12	0 -18%	33% după RYGB 4 - 20% după SG	2,4 mcg	Doza orală 350 - 1000 mcg/zi, sau 1000 mcg i.m. sau s.c., odată pe lună

Folat	0 - 54%	Până la 65% după RYGB 18% după SG	400 mcg	400 - 800 mcg/zi din multivitamine Femei la vârstă reproductivă: 800 - 1000 mcg/zi Maxim 1 mg /zi
Fier	15%	17% - 25% după RYGB 12% după LSG	Bărbați > 19 ani și femei > 51ani: 8 mg /zi Femei între 19 – 50 ani: 18 mg/zi	Bărbați, femei postmenopauză și pacienți fără istoric de anemie: 18 mg fier din multivitamine Femei cu menstruație și bărbați/femei după RYGB, SG sau BPD/DS: > 45 - 60 mg/zi
Zinc	24 - 28%	70% după BPD/DS, 40% după RYGB, 19% după LSG, 34% după LAGB	Femei: 8 mg Bărbați: 11 mg	BPD/DS: 16 - 22 mg (200% RDA) RYGB: 8 - 22 mg (100 to 200% RDA) SG, LAGB: 8 - 11 mg (100% RDA) Menținerea unui raport de 8 - 15 mg de zinc per 1 mg cupru
Cupru	68% la femei	90% după BPD/DS, 10 - 20% după RYGB	900 mcg	BPD/DS, RYGB: 2 mg /zi (200% RDA) SG, LAGB: 1 mg/zi (100% RDA) Menținerea unui raport de 8 - 15 mg de zinc per 1 mg cupru
Seleniu	2%	14 - 22% după RYGB și BPD/DS	55 mcg	Necunoscut, probabil >100 mcg/zi
Calciu	1-10%	3,6%	1000 - 1200 mg	RYGB, SG, LAGB: 1200 - 1500 mg/zi în doze divizate BPD/DS: 1800 - 2400 mg/zi Plus suplimentare cu vitamina D

43.3.4. Activitatea fizică

Dieta pe termen lung și schimbările de obiceiuri includ, de asemenea, activitatea fizică. Cu excepția cazului în care este contraindicat în mod specific, pacienții trebuie sfătuiți să facă cel puțin 150 de minute pe săptămână de activitate fizică moderat viguroasă (de exemplu, mersul rapid), inclusiv antrenament de rezistență de 2-3 ori pe săptămână. Activitățile intense în primul an de la operație, se vor face cu precauție, deoarece aportul caloric și nutrițional este foarte scăzut.[1,2]

43.3.5. Complicațiile postoperatorii

Din cauza modificării dimensiunii stomacului, cât și a semnalelor trimise de hormonilor intestinali, este posibil ca pacienții să nu simtă foamea fizică imediat după RYGB sau LSG, iar atunci când mănâncă, să experimenteze sațietate timpurie. Pe măsură ce greutatea se stabilizează și nevoia aportului caloric crește, senzațiile de foame și de sațietate vor reveni; pacienții pot dezvolta, de asemenea, intoleranțe și aversiuni alimentare.

Pacientul trebuie să învețe să își dezvolte noi abilități de alegere a alimentelor sănătoase, de a pregăti mese și gustări. Trebuie să li se reamintească continuu că intervenția chirurgicală le-a schimbat corpul, dar nu și mediul înconjurător. Educația frecventă, sprijinul emoțional și sesiunile de consiliere cu un nutriționist cu experiență în chirurgia metabolică sunt esențiale.

- Aversiunea față de alimente poate apărea în timpul fazei de tranziție de la lichide, la alimente moi, la o dietă completă, mai ales dacă există vărsături prelungite. Pentru pacienții cărora le

plăcea varietatea alimentelor înainte de operație, pierderea varietății alimentelor poate duce la furie și frustrare. Acești pacienți se vor plânge adesea că experimentează anxietate și teamă atunci când mănâncă. Susținerea și empatia sunt esențiale pentru a ajuta pacientul să depășească aversiunea față de alimente. Astfel de pacienți cu aversiuni alimentare pot exprima „remușcări" și pot solicita investigații extinse pentru probleme cu capacitatea de acomodare a stomacului. Este necesară reasigurarea cu privire la capacitatea stomacului de a tolera o mare varietate de alimente cu timpul.

Dacă vărsăturile persistă, trebuie efectuată o evaluare pentru etiologii anatomice (de exemplu, ulcer, strictură) și/sau sarcină.

- Sindromul dumping - în RYGB alimentele scurtcircuitează stomacul ajungând rapid în intestin cu apariția simptomelor gastrointestinale, vasomotorii și de hipoglicemie reactive, în special după consum de alimente hiperosmotice, bogate în zahăr. Similar, în LSG se rezecă curbura mare a stomacului, care promovează golirea gastrică rapidă și tranzitul accelerat al nutrienților în duoden și intestinul proximal. Simptomatologia apare în primii ani după operație și poate avea diferite grade de severitate:

- simptome precoce- apar al 30-60 min postprandial, durează 60 minute, manifestate cu durere abdominală, diaree, greață, amețeli, înroșirea feței, palpitații, tahicardie, hipotensiune;
- simptome târzii - apar la 1-3 ore după masă și sunt datorate hipoglicemiei reactive- transpirații, tremurături, foame, confuzie până la sincopă.

Terapia medical nutrițională reprezintă prima linie de tratament:

- evitarea carbohidraților rafinați;
- aport crescut de proteine, fibre, carbohidrați complecși.

- Constipația poate apărea din cauza mai multor factori: medicamente antialgice, aport scăzut de cereale sau alimente bogate în fibre din cauza capacității reduse a stomacului, aport hidric insuficient, suplimentarea cu fier, calciu. Pe lângă creșterea aportului hidric și de fibre, pacienții pot beneficia de suplimentarea cu fibre sau laxative.
- Osteoporoza - este frecventă din cauza malabsorbției calciului și a vitaminei D. Este necesară monitorizarea periodică și intervenția terapeutică specifică.

43.3.6. Recomandări specific altor proceduri bariatrice

Inelul gastric ajustabil laparoscopic (LAGB) este în prezent o procedură efectuată rar, reprezentând aproximativ 1% din toate procedurile bariatrice. După LAGB, pacienții își reiau, în general, o dietă normală imediat după operație, deoarece inelul inițial este plasat dezumflat.

Prima strângere a inelului are loc, de obicei, la aproximativ 6 săptămâni după operație. Odată cu strângerea treptată a inelului, care are loc la intervale de 4-6 săptămâni în timpul primilor 1-2 ani după operație, pacienții încep să simtă sațietate la mese mai mici și învață să mestece mai bine alimentele.

Printre factorii determinanți comuni pentru umflarea inelului se numără evaluarea nivelului de foame înainte de mese, a nivelului de sațietate după mese, a greutății pierdute sau câștigate, a cantității de alimente pe care pacientul o poate mânca la o masă și a existenței sau nu a senzației de vomă. Pacienții ar trebui să poată mânca majoritatea alimentelor solide; restricția ar trebui să fie suficientă pentru a permite meselor mici să provoace și să mențină sațietatea.

Strângerea prea agresivă a inelului poate duce la vărsături frecvente. În timp, poate apărea o dilatare semnificativă a esofagului, similară cu cea observată în achalazie. În plus, pacienții cu o bandă prea strânsă pot renunța la consumul de alimente solide sănătoase și se pot baza progresiv pe alimente moi sau lichide (de exemplu, milkshake-uri) sau alimente crocante, cum ar fi fursecurile sau chipsurile, care sunt mai bine tolerate. Din nefericire, aceste alimente tind să fie bogate în calorii și sărace în

nutrienți și adesea nu oferă o saţietate adecvată, deoarece se golesc rapid din punga gastrică. Îndepărtarea lichidului din inelul prea strâns permite frecvent pacienților să mănânce din nou alimente sănătoase, iar pierderea în greutate este adesea observată în ciuda slăbirii benzii.

Diversiunea biliopancreatică cu comutare duodenală (BPD/DS) este efectuată mai rar decât LSG sau RYGB și poate fi asociată cu o malabsorbție substanțială de macronutrienți și micronutrienți. Această malabsorbție duce la diaree și la deficite severe de micronutrienți, inclusiv vitamine liposolubile. Evaluările de laborator ale vitaminelor și mineralelor ar trebui efectuate anual, pentru toată viața.

Sindromul de dumping este rar după BPD/DS, deoarece pilorul rămâne intact.

Bibliografie:

1. Hâncu N, Poiană C, Roman G, Bala C. Recomandări pentru îngrijirea persoanelor cu obezitate în România. [Internet] Available from https://frdnbm.ro/wp-content/uploads/2023/01/Recomandari-POB-full-text-ianuarie-2023-final.pdf. 2023

2. Mechanick JI, Apovian C, Brethauer S, Garvey WT, Joffe AM, Kim J, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures – 2019 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society for Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists. Surgery for Obesity and Related Diseases. 2020 Feb;16(2):175-247. doi: 10.1016/j.soard.2019.10.025

Secțiunea 44. Alimente și Nutrimente

Capitolul 44.1. Macronutrienții

Simona Popescu

Nutriția este procesul prin care un organism viu asimilează alimentele și le utilizează pentru creșterea și regenerarea țesuturilor. Prin intermediul acestui proces, celulele organismului sunt aprovizionate cu nutrienții indispensabili vieții.[1]

Nutrienții reprezintă substanțe care trebuie aduse prin alimentație și care sunt necesare pentru viață.[1]

Nutrienții esențiali sunt definiți prin faptul că absența lor din alimentație duce la apariția unor semne caracteristice unui deficit, semne care dispar prin administrarea nutrientului lipsă sau a unui precursor al acestuia.[2] În cazul omului, nutrienții esențiali includ: apa, anumiți aminoacizi, anumiți acizi grași, vitaminele și mineralele.

Pe lângă aceștia, există și nutrienții condiționat esențiali, care, în condiții bazale, pot fi sintetizați de organism în cantitate suficientă, dar în anumite situații, fiziologice sau patologice, sinteza lor devine insuficientă, necesitând astfel un aport exogen.[3]

Pentru a defini cantitatea necesară de nutrienți, se utilizează mai mulți termeni specifici. Aportul alimentar de referință (DRI = dietary reference intake) reprezintă un sistem de recomandări nutriționale care cuprinde mai mulți parametri de referință:[4]

- Cantitatea recomandată (RDA = Recommended Dietary Allowance sau RNI = reference nutrient intake) exprimă aportul zilnic mediu al unui nutrient, suficient pentru a satisface nevoile majorității indivizilor sănătoși (97,5%), de un anumit sex, din cadrul unei etape specifice a vieții;[4]
- Aportul adecvat (AI = Adequate Intake) reprezintă aportul mediu zilnic recomandat al unui nutrient, recomandare bazată pe estimări obținute observațional sau experimental la un grup de indivizi aparent sănătoși cu un aport considerat adecvat (se utilizează când RDA nu poate fi determinat);[4]
- Limita superioară tolerabilă (UL = Tolerable Upper Intake Level) indică aportul maxim zilnic al unui nutrient care este improbabil a determina apariția efectelor negative asupra sănătății în rândul populației generale. Depășirea acestei limite crește riscul de efecte adverse;[4]
- Necesarul mediu estimat (EAR = Estimated Average Requirement) reprezintă aportul mediu zilnic al unui nutrient estimat a acoperi nevoile a 50% dintre indivizii sănătoși de un anume sex, din cadrul unei anumite etape a vieții;[4]
- Valoarea de referință pentru alimentație (DRV = Dietary Reference Value) indică valoarea considerată a fi consumul recomandat al unui nutrient la un grup de persoane sănătoase.[4]

Pentru a asigura o creștere corespunzătoare și o dezvoltare optimă, alimentația trebuie să fie echilibrată din punct de vedere atât cantitativ, cât și calitativ.

Nutrienții se clasifică în două mari categorii: macronutrienți și micronutrienți.

Macronutrienții, cunoscuți și sub denumirea de principii nutritive, sunt compușii care furnizează energie și includ: glucidele, proteinele și lipidele. Alături de aceștia, dintre macronutrienți fac parte și colesterolul, fibrele alimentare și apa, care nu furnizează energie, dar au o importanță deosebită în menținerea sănătății.[5]

Micronutrienții sunt substanțe necesare în cantități mici, dar esențiale pentru desfășurarea normală a proceselor fiziologice. Aceștia includ vitaminele și mineralele, care au roluri importante în,

practic, toate procesele fiziologice ale organismului, inclusiv metabolism, imunitate și funcționalitatea aparatelor și sistemelor organismului.[6]

În tabelul 44.1.1. este prezentată valoarea energetică a nutrienților energogeni.

Tabelul 44.1.1. Valoarea energetică a diverșilor nutrienți[7]

Categoria	**Kilocalorii/gram**
Lipide	9
Proteine	4
Glucide	4
Alcool	7

O alimentație echilibrată presupune, pe lângă furnizarea unui aport energetic adecvat, și o repartiție procentuală adecvată a acestui aport din cele trei categorii de macronutrienți energogeni (glucide, lipide și proteine). Conform Institutului de Medicină din Statele Unite ale Americii (IOM), repartiția recomandată a macronutrienților este următoarea:[8]

- lipide: 20-35% din necesarul energetic zilnic;
- proteine: 10-35% din necesarul energetic zilnic;
- glucide: 45-65% din necesarul energetic zilnic.

44.1.1. Proteinele

Proteinele sunt compuși organici, alcătuiți din aminoacizi, aranjați într-o anumită ordine, pe baza informației genetice.[1] Denumirea de „proteine” provine din limba greacă și înseamnă „de primă importanță”. Proteinele din corp sunt formate din 20 de aminoacizi, clasificați în esențiali, neesențiali și condiționat esențiali.[9]

Aminoacizii esențiali sunt în număr de opt: izoleucina, leucina, lizina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofanul și valina.[6] Aminoacizii reprezintă unitățile de bază ale proteinelor, iar prin condensarea lor se formează peptide: oligopeptide cu până la 10 aminoacizi (ocitocină, vasopresină etc.) și polipeptide mai lungi (insulină, hormoni hipofizari etc.).

Proteinele pot fi simple, formate exclusiv din aminoacizi, sau conjugate, care au atașată o grupare neproteică, care le conferă funcții speciale. Structura proteinelor este organizată pe patru nivele: primară (succesiunea aminoacizilor), secundară (aranjamente spațiale ale catenei, legături de hidrogen etc.), terțiară (aspectul tridimensional care determină funcția de bază a proteinelor) și cuaternară (ansambluri formate din mai multe polipeptide).[1]

Proteinele au următoarele roluri: structural, funcțional și energetic. Ele intră în structura tuturor țesuturilor, participând la procese de creștere și dezvoltare (de ex. colagenul, elastina). Rolul funcțional este reprezentat de multiplele funcții pe care diversele proteine le îndeplinesc în organism, și anume: enzimele catalizează reacțiile chimice, hormonii reglează procesele biologice, proteinele contractile permit mișcarea. De asemenea, proteinele sunt implicate în imunitate (anticorpi), coagulare, comunicare celulară și în stocarea și vehicularea informației genetice (ADN, ARN). Proteinele au și un rol energetic secundar, prin ardere, fiecare gram de proteine eliberează 4 kcal.[6]

Pentru a fi absorbite, proteinele trebuie degradate până la aminoacizi. Digestia începe în stomac, sub acțiunea pepsinei, și continuă în intestinul subțire, unde enzimele pancreatice și cele de la nivelul marginii în perie scindează polipeptidele în dipeptide, tripeptide și, apoi, în aminoacizi absorbabili.[9]

Calitatea proteinelor este dată de conținutul și de proporția aminoacizilor esențiali. Cele complete, de origine animală (carne, ouă, lapte, pește) sau vegetală (soia), conțin toți aminoacizii esențiali și în cantități optime (33% esențiali, 67% neesențiali). Proteinele parțial complete (cereale, leguminoase) conțin toți aminoacizii esențiali, dar în proporții mai mici, iar cele incomplete (porumb, colagen) sunt deficitare sau chiar lipsite de unii aminoacizi esențiali.

Este important de notat faptul că absorbția aminoacizilor este posibilă doar dacă sunt prezenți toți aminoacizii esențiali, iar dacă unul este într-o cantitate foarte mică, aceasta va limita absorbția tuturor celorlalți. Dat fiind că există alimente care nu conțin proteine complete (majoritatea celor vegetale), o alimentație bazată predominant pe acest tip de alimente ar putea duce la carențe de aminoacizi esențiali. Pentru a combate acest risc, trebuie combinate la aceeași masă alimente care conțin proteine deficitare în aminoacizi diferiți, astfel încât, împreună, ele să formeze proteine complete. În acest caz, se vorbește despre proteine complementare. Cerealele sunt sărace în lizină, leguminoasele sunt sărace în metionină, porumbul este sărac în triptofan. Exemple de proteine complementare ar fi: cereale cu leguminoase, oleaginoase cu leguminoase, porumb cu leguminoase. Adăugarea oricărui aliment cu proteine de origine animală la unul de origine vegetală crește și valoarea biologică a proteinelor vegetale.

Necesarul proteic variază între 0,8 și 1,2 g/kg corp/zi (10-35% din necesarul energetic zilnic) și diferă în funcție de vârstă, sex, activitate fizică și starea de sănătate. Aportul minim acceptat este de 40 g/zi. În cazuri extreme, un aport scăzut de proteine duce la malnutriție severă, mai ales în rândul copiilor din țările subdezvoltate, crescând mortalitatea infantilă. Pe de altă parte, excesul de proteine poate afecta funcția renală și duce la dezechilibre ale unor minerale.[6]

44.1.2. Purinele

Purinele sunt compuși organici din categoria proteinelor, formate dintr-un inel pirimidinic și unul imidazolic. Acestea provin din trei surse principale: aportul exogen, turn-overul normal al nucleoproteinelor endogene și biosinteza de novo, care are loc în ficat.[10] Ele nu sunt nutrienți esențiali; o dietă echilibrată omnivoră aduce un aport mediu zilnic de purine de aproximativ 600-1000 mg.

Rolurile purinelor includ: furnizarea de energie (prin adenozintrifosfat = ATP și guanozintrifosfat = GTP), participarea la transmiterea semnalelor celulare (adenozinmonofosfat ciclic = AMPc, guanozinmonofosfat ciclic = GMPc), includerea drept componente ai unor cofactori enzimatici (nicotinadenindinucleotid fosfat = NADP, flavinadenindinucleotid = FAD, coenzima A = CoA) și acționarea ca neurotransmițători. Unii analogii purinici au utilizare farmacologică în tratamente antivirale și oncologice (împiedică sinteza ADN).[11]

Sursele alimentare includ în special organele interne (ficat, rinichi, creier), unele fructe de mare, carnea roșie, în special cea de vânat, produsele din carne roșie. În funcție de conținutul în purine, alimentele se clasifică în surse cu conținut mare, moderat sau scăzut. Alimentele vegetale, lactatele și ouăle conțin cantități reduse de purine.[12]

Produsul final al degradării purinelor este acidul uric. Tulburările metabolismului purinelor pot duce la hiperuricemie și gută.[13]

44.1.3. Glucidele

Glucidele (carbohidrații) sunt compuși organici, alcătuiți din carbon, hidrogen și oxigen. Prin ardere, fiecare gram de glucide eliberează 4 kcal.[6]

Din punct de vedere structural, glucidele importante în alimentația omului pot fi clasificate în: monozaharide (glucoză, fructoză, galactoză), dizaharide (sucroză, lactoză, maltoză) sau polizaharide (amidon, glicogen). Unele glucide, cum sunt fibrele alimentare – celuloza, hemicelulozele, gumele, mucilagiile, pectinele și inulina – nu pot fi digerate, dar au un rol benefic asupra tranzitului intestinal și nu numai. Alți compuși, precum polihidroxialcoolii, sunt utilizați ca îndulcitori.[1]

Rolurile glucidelor sunt atât energetice, cât și structurale. Glucoza reprezintă principala sursă de energie pentru organism, fiind foarte importantă pentru menținerea integrității funcționale a țesutului nervos. Glucidele au și rol structural, ele intră în compoziția acizilor nucleici și a glicoproteinelor. În

organism se găsesc aproximativ 400-500 g de glucide, așa-zise de depozit, fiind stocate sub formă de glicogen în ficat (70-100 g) și în mușchi.[1]

Digestia glucidelor presupune degradarea acestora până la monozaharide, singura formă care poate fi absorbită. Digestia dizaharidelor se realizează în intestinul subțire, sub acțiunea unor hidrolaze, iar cea a polizaharidelor începe încă din cavitatea bucală, sub acțiunea amilazei salivare, și continuă în intestinul subțire, sub acțiunea amilazei pancreatice. Absorbția glucidelor se face la nivelul mucoasei intestinale, doar sub formă de monozaharide.[9]

Fiecare tip de glucide are caracteristici proprii. Glucoza se găsește în natură și este foarte importantă pentru funcționarea sistemului nervos. Fructoza, prezentă în fructe și miere, poate duce la creșterea sintezei de trigliceride și poate favoriza apariția steatozei hepatice, a obezității și a insulinorezistenței.[14] Galactoza rezultă din hidroliza lactozei și are rol în formarea glicoproteinelor și glicolipidelor. Lactoza, dizaharidul din lapte, necesită prezența unei enzime aparte pentru digestie, lactaza, iar în cazul în care aceasta nu este funcțională, consumul de lactoză poate determina tulburări digestive. Sucroza este zahărul alimentar, frecvent asociat cu riscul de apariție a cariilor dentare și a obezității. Amidonul reprezintă principalul glucid de rezervă al plantelor, acesta devine accesibil enzimelor digestive umane prin preparare termică. Glicogenul reprezintă forma de stocare a glucozei în organismele animale. Dextrinele sunt produși intermediari ai digestiei amidonului.

Indicele glicemic al unui aliment reflectă capacitatea unei cantități definite dintr-un aliment (care conține 50 g de glucide) de a crește glicemia, în timp ce încărcătura glicemică reflectă capacitatea hiperglicemiantă a unei porții dintr-un aliment. Ambele sunt utile în planificarea unei alimentații echilibrate.[6]

Aportul recomandat de glucide este de 45-65% din necesarul energetic, nu există limită superioară stabilită, minimul recomandat fiind de 25% din necesarul energetic zilnic.[6]

44.1.4. Fibrele alimentare

Fibrele alimentare sunt glucide nedigerabile și neabsorbabile, alături de lignină, care există în mod natural în alimente.[9] Acestea sunt alcătuite din monozaharide (glucoză, fructoză, arabinoză, riboză). Ele se clasifică în fibre vâscoase (solubile) și fibre fermentabile (insolubile), fiecare clasă având roluri distincte în diferite segmente ale tractului digestiv.[15]

Fibrele vâscoase, regăsite mai ales în interiorul cerealelor, fructelor, legumelor și leguminoaselor, acționează în tractul gastrointestinal superior, stimulând masticația, fluxul salivar, secreția gastrică, senzația de sațietate și încetinind absorbția nutrienților, contribuind astfel la scăderea colesterolului seric și a glicemiei postprandiale. Fibrele fermentabile, întâlnite mai ales în teaca cerealelor, tărâțe, oleaginoase și coaja fructelor sau legumelor, acționează la nivelul tractului gastrointestinal inferior, reglând timpul de tranzit intestinal, crescând volumul bolului fecal și susținând fermentația colonică, fiind utile în prevenirea constipației și a afecțiunilor colonului.[15]

Consumul recomandat de fibre este de 20 g la 1000 kcal (30-45 g/zi); aportul excesiv (>50-60 g/zi) poate duce la disconfort digestiv și la diminuarea absorbției unor minerale (fier, zinc, calciu). Aceste efecte sunt, de obicei, tranzitorii și dispar odată cu adaptarea organismului.[16]

44.1.5. Îndulcitorii

Îndulcitorii se clasifică în două mari categorii: nutritivi și non-nutritivi.[17] Cei nutritivi includ glucidele simple (zaharurile), precum zahărul și fructoza, și polihidroxialcoolii (poliolii).

Zahărul este obținut din trestie de zahăr (cel brun) sau din sfeclă de zahăr (cel alb), ambele forme fiind compuse din sucroză și având același efecte.

Mierea conține 76-80% glucide, în principal glucoză și fructoză, alături de sucroză, apă și urme de vitamine, minerale și compuși aromatici.

Poliolii păstrează gustul dulce al zaharidelor, sunt absorbiți mai lent, împiedicând creșterea bruscă a glicemiei. Consumați în exces, pot produce efecte laxative. Ei pot fi naturali (eritritol, xilitol, sorbitol, manitol) sau sintetici (lactitol, maltitol, izomaltitol). Toți acești îndulcitori enumerați sunt încadrați de către Food and Drug Administration (FDA) din Statele Unite ale Americii ca siguri.[18]

Îndulcitorii non-nutritivi nu furnizează calorii și nu favorizează apariția cariilor. Cei considerați siguri de FDA includ aspartamul, zaharina, acesulfamul de potasiu, sucraloza și tagatoza. Alte substanțe precum neotamul, alitamul, ciclamatul, steviosidul și taumatină sunt încă în curs de evaluare în vederea aprobării.

44.1.6. Lipidele

Lipidele reprezintă un grup de compuși organici care se caracterizează prin solubilitatea lor în solvenți organici și insolubilitatea în apă.[1] Din punct de vedere chimic, ele includ trigliceride, fosfolipide și steroli (colesterolul și fitosterolii). În dietă, lipidele au un rol energetic important, furnizând 9 kcal/g, ele sunt esențiale pentru absorbția vitaminelor liposolubile (A, D, E, K), și contribuie la menținerea senzației de sațietate.[6]

În organism, lipidele au roluri energetice, structurale și funcționale.[1] Ele participă la formarea membranelor celulare, intră în structura unor substanțe precum vitaminele liposolubile și unii hormoni, oferă izolație electrică (prin mielină), mecanică (capsulele unor organe) și termică. De asemenea, participă la procese metabolice complexe.

Din punct de vedere structural, majoritatea lipidelor sunt reprezentate de trigliceride, formate din acizi grași și glicerol. După gradul de saturare, acizii grași se clasifică în saturați, mononesaturați și polinesaturați.[6]

Acizii grași saturați, care se găsesc predominant în produse de origine animală, sunt asociați cu creșterea LDL colesterolului și cu un risc mai mare de boli cardiovasculare.[6]

Acizii grași mononesaturați, precum acidul oleic din uleiul de măsline, contribuie la reducerea LDL colesterolului și la protecția cardiovasculară.[6]

Acizii grași polinesaturați cis includ acizi grași polinesaturați omega-6 și omega-3. Acizii grași esențiali sunt acidul linoleic (omega-6) și acidul alfa-linolenic (omega-3).[6] Acizii grași polinesaturați cis omega-3, în special acidul eicosapentaenoic și acidul docosahexaenoic, au roluri importante în reducerea inflamației, protecția cardiovasculară și susținerea funcției cerebrale și vizuale.

Acizii grași polinesaturați trans nu se găsesc în natură, ei sunt produși prin procese industriale (margarine) sau se formează în timpul preparării termice a alimentelor care conțin acizi grași polinesaturați cis (prăjire, coacere etc.). Ei sunt considerați ca având importante efecte nocive, în special de alterare a profilului lipidic și de creștere a riscului cardiovascular. Aportul lor trebuie limitat la sub 1% din aportul energetic zilnic.

Digestia lipidelor începe în cavitatea bucală și stomac prin acțiunea lipazei linguale și gastrice, dar are loc în principal în intestin, sub acțiunea sărurilor biliare și a lipazei pancreatice. Absorbția lor are loc pasiv, cu o eficiență de aproximativ 95% în cazul acizilor grași.[9]

Necesarul zilnic de lipide variază în funcție de vârstă și nivelul de activitate fizică, fiind în general între 20 și 35% din necesarul caloric zilnic (0,7-1,5 g/kg corp/zi).[6]

Tulburările metabolismului lipidic, cum sunt hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia și dislipidemia mixtă, sunt frecvent întâlnite și se asociază cu un risc crescut de boli cardiovasculare.

44.1.7. Sterolii (colesterolul și fitosterolii)

Colesterolul este un compus lipidic care intră în structura membranelor celulare și se găsește în cantitate mare în creier, în glandele suprarenale și în ficat. Nu furnizează energie și se regăsește exclusiv în alimentele de origine animală (creier, rinichi, ficat, gălbenuș de ou, lactate).

Fitosterolii sunt compuși cu structură asemănătoare colesterolului care se găsesc doar în alimente de origine vegetală, cei mai importanți fiind beta-sitosterolul, campesterolul și stigmasterolul.[19]

Colesterolul are multiple roluri: menține structura și fluiditatea membranelor celulare, este precursor pentru vitamina D, hormonii steroizi (aldosteron, estrogeni, testosteron, progesteron) și acizii biliari. Fitosterolii nu au roluri cunoscute în organismul uman; s-a considerat că, prin competiția cu colesterolul pentru absorbția intestinală, contribuie la scăderea absorbției de colesterol și, implicit, la reducerea nivelului colesterolului seric.[19]

Rata de absorbție a colesterolului este de aproximativ 50%, în timp ce a fitosterolilor este mult mai mică (5-10%).

Organismul sintetizează în mod constant colesterol, aproximativ 1 g pe zi la un adult de 70 kg, iar cantitatea totală din organism este de aproximativ 35 g. Ficatul este principalul loc de sinteză (20-25% din sinteza zilnică), dar colesterol se produce și în intestin, în glandele suprarenale și organele sexuale. Colesterolul este eliminat în duoden prin bilă și este recirculat prin reabsorbție intestinală, menținând un echilibru cu aportul alimentar.[1]

Sursele alimentare de colesterol sunt reprezentate de grăsimile de origine animală, toate conținând diferite cantități din acest compus.[1] Fitosterolii se regăsesc în cantități mici în uleiuri vegetale, semințe, soia, oleaginoase și cereale, dar și în produse alimentare îmbogățite.[1]

Din punctul de vedere al necesarului, adultul nu are nevoie de aport alimentar de colesterol, deoarece organismul îl sintetizează în cantitate suficientă. Diferite societăți medicale recomandă un aport de fitosteroli de 2 g/zi (cu un maximum admis de 3 g/zi), pentru reducerea absorbției colesterolului alimentar (cu 30-50%).[19]

44.1.8. Apa

Apa este indispensabilă vieții și esențială pentru buna funcționare a organismului uman.

Conținutul de apă în corp variază între 50% și 75% din greutatea corporală, în funcție de vârstă, sex și proporția de țesut adipos. Este mai ridicat la nou-născuți și bărbați, mai redus la femei și persoane obeze.[20]

Apa are multiple roluri vitale: este solvent și mediu de reacție, participă la procese metabolice, digestie, absorbție, reglarea temperaturii, transportul nutrienților și a produselor reziduale, menținerea umidității mucoaselor, protecția articulațiilor și a organelor interne.[21]

Sursele de apă pentru organism sunt: lichidele (1000-1700 mL/zi), alimentele (700-1000 mL/zi) și apa rezultată din metabolism (200-300 mL/zi).[22]

Apa este absorbită în tractul digestiv prin mecanisme osmotice și prin canale pentru apă (existente de-a lungul întregului tract gastrointestinal), iar excreția are loc prin urină, fecale, piele și respirație. Rinichii filtrează 125 mL/min și reabsorb 124 mL/min.

Pierderile zilnice de apă includ: urina (1000-1500 mL), perspirația insensibilă (350-500 mL), respirația (300 mL), fecalele (100-150 mL).[23]

Necesarul zilnic recomandat este de aproximativ 2000 mL, echivalent cu 1-1,5 mL apă/kcal sau 30-35 mL/kgc la adult, fiind mai mare la sugari și copii.[22]

Deshidratarea se manifestă progresiv: la o pierdere de apă de 1% apare senzația de sete și se instalează unele simptome (oboseală, cefalee), la 2-5% sunt afectate funcțiile organismului, la 10% starea devine critică, iar la 15-20% poate surveni decesul.

Hiperhidratarea este rară și apare când aportul de apă depășește capacitatea de excreție renală (peste 1-2 L/oră). Poate fi cauzată de consum excesiv, tulburări hormonale sau psihice. Excesul de apă (>5% din greutatea corporală) afectează sever funcțiile fizice și mentale; peste 10% poate duce la edem cerebral, comă și deces.

Bibliografie:

1. Lanham-New S, Hill TR, Gallagher A, Vorster HH, Nutrition Society (Great Britain), editors. Introduction to human nutrition. Third edition. Hoboken, NJ: Wiley; 2020. (Nutrition society textbook series).
2. Jew S, Antoine JM, Bourlioux P, et al. Nutrient essentiality revisited. Journal of Functional Foods. 2015 Apr; 14:203–19. http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2015.01.024.
3. Kendler BS. Supplemental conditionally essential nutrients in cardiovascular disease therapy. J Cardiovasc Nurs. 2006 Jan-Feb; 21(1):9–16. https://doi.org/10.1097/00005082-200601000-00004.
4. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, et al. ESPEN micronutrient guideline. Clinical Nutrition. 2022 Jun; 41(6):1357–424. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.02.015.
5. Savarino G, Corsello A, Corsello G. Macronutrient balance and micronutrient amounts through growth and development. Ital J Pediatr. 2021 May 8; 47(1):109. https://doi.org/10.1186/s13052-021-01061-0.
6. Sobotka L, editor. Basics in clinical nutrition. 5th edition. Prague: Galén; 2019.
7. Morris AL, Mohiuddin SS. Biochemistry, Nutrients. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Jun 28]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554545/.
8. Genton L, Van Germert WG, Soeters PB. Basic concepts in nutrition: Nutritional requirements for health at rest and on exercise, adult subjects. e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism. 2008 Aug; 3(4):e163–66. http://dx.doi.org/10.1016/j.eclnm.2008.04.001.
9. Granger DN, Morris J, Kvietys PR. Physiology and pathophysiology of digestion. San Rafael, California: Morgan & Claypool Life Sciences; 2018. (Colloquium series on integrated systems physiology).
10. Moffatt BA, Ashihara H. Purine and Pyrimidine Nucleotide Synthesis and Metabolism. The Arabidopsis Book. 2002 Jan; 1:e0018. doi: 10.1199/tab.0018.
11. Huang Z, Xie N, Illes P, et al. From purines to purinergic signalling: molecular functions and human diseases. Signal Transduct Target Ther. 2021 Apr 28; 6(1):162. https://doi.org/10.1199/tab.0018.
12. Jakše B, Jakše B, Pajek M, Pajek J. Uric Acid and Plant-Based Nutrition. Nutrients. 2019 Jul 26; 11(8):1736. https://doi.org/10.3390/nu11081736.
13. Danve A, Sehra ST, Neogi T. Role of diet in hyperuricemia and gout. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2021 Dec; 35(4):101723. https://doi.org/10.1016/j.berh.2021.101723.
14. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2018 May; 68(5):1063–75. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.019.
15. He Y, Wang B, Wen L, et al. Effects of dietary fiber on human health. Food Science and Human Wellness. 2022 Jan; 11(1):1–10. https://doi.org/10.1016/j.fshw.2021.07.001.
16. Jama HA, Snelson M, Schutte AE, Muir J, Marques FZ. Recommendations for the Use of Dietary Fiber to Improve Blood Pressure Control. Hypertension. 2024 Jul; 81(7):1450–59. https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.123.22575.
17. Liauchonak I, Qorri B, Dawoud F, Riat Y, Szewczuk MR. Non-Nutritive Sweeteners and Their Implications on the Development of Metabolic Syndrome. Nutrients. 2019 Mar 16; 11(3):644. https://doi.org/10.3390/nu11030644.
18. Msomi NZ, Erukainure OL, Islam MS. Suitability of sugar alcohols as antidiabetic supplements: A review. J Food Drug Anal. 2021 Mar 15; 29(1):1–14. https://doi.org/10.38212/2224-6614.3107.

19. Cabral CE, Klein MRST. Phytosterols in the Treatment of Hypercholesterolemia and Prevention of Cardiovascular Diseases. Arq Bras Cardiol. 2017 Nov; 109(5):475–82. https://doi.org/10.5935/abc.20170158.
20. Lu H, Ayers E, Patel P, Mattoo TK. Body water percentage from childhood to old age. Kidney Res Clin Pract. 2023 May; 42(3):340–48. https://doi.org/10.23876/j.krcp.22.062.
21. Lorenzo I, Serra-Prat M, Yébenes JC. The Role of Water Homeostasis in Muscle Function and Frailty: A Review. Nutrients. 2019 Aug 9; 11(8):1857. https://doi.org/10.3390/nu11081857.
22. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for water. EFS2 [Internet]. 2010 Mar [cited 2025 Jun 28]; 8(3). Available from: https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2010.1459. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1459.
23. Reber E, Gomes F, Dähn IA, Vasiloglou MF, Stanga Z. Management of Dehydration in Patients Suffering Swallowing Difficulties. J Clin Med. 2019 Nov 8; 8(11):1923. https://doi.org/10.3390/jcm8111923.

Capitolul 44.2. Micronutrienții

Simona Popescu

Micronutrienții sunt definiți ca nutrienți esențiali pentru funcționarea organismului și menținerea stării de sănătate, necesari în cantități mici. Lipsa sau excesul lor poate determina apariția unor semne și simptome specifice. Ei includ mineralele și vitaminele.[1]

Mineralele se împart în macro- și microminerale.

Macromineralele se definesc conform a două criterii: se găsesc în organismul unui adult tipic în cantitate mai mare de 5 g și aportul lor zilnic necesar este mai mare de 100 mg. Acestea sunt: calciu, fosfor, clor, potasiu, sodiu, magneziu, sulf.

Microminerale se găsesc în organismul uman în cantități mai mici și necesarul lor zilnic este, la rândul său, mai mic, însă sunt indispensabile unei bune funcționări a organismului. Acestea sunt: seleniu, iod, fier, crom, mangan, fluor, zinc, cupru, arsen, brom, molibden, nichel, siliciu, vanadiu, litiu, cobalt, cadmiu, rubidiu, aluminiu, germaniu, staniu etc.[2]

Vitaminele sunt compuși organici esențiali, necesari organismului în cantități foarte mici.[3] Se împart în vitamine liposolubile (A, D, E, K), care se depozitează în organism și, ca urmare, acesta prezintă rezerve suficiente pentru o anumită perioadă de timp, chiar în lipsa unui aport,[4] și hidrosolubile (vitaminele din grupul B și vitamina C), care, în majoritate, nu sunt depozitate în organism, ca urmare fiind necesar un aport zilnic.[5]

44.2.1. Mineralele

44.2.1.1. Sodiul (Na)

Sodiul este principalul cation din lichidul extracelular, reprezentând aproximativ 2% din totalul mineralelor din organism. Cantitatea totală de sodiu în organism este de 90-100 g (1,3-1,5 g/kgc). Valoarea serică normală este de 135-145 mEq/L (mmol/L). Acesta se găsește în secrețiile gastrice (bilă, suc pancreatic) și, în proporție de 35-40%, în oase.[3]

Rolurile sodiului sunt reprezentate de reglarea dimensiunilor compartimentului extracelular, a volumului plasmatic și a tensiunii arteriale, influențarea transmiterii impulsurilor nervoase, a contracției musculare, reglarea osmolarității și a echilibrului hidroelectrolitic.[3]

Absorbția are loc la nivelul întregului tub digestiv (predominant în jejun și ileon), cu o rată de 96-98,5%. Excreția se face în principal pe cale renală și, în cantități mici, prin piele și tract digestiv.[3] Principala sursă alimentară este reprezentată de sarea de bucătărie (NaCl), care conține 40% sodiu. Cantități semnificative se găsesc în mezeluri, lapte, carne, ouă, pește, pâine, morcovi și țelină.[2]

44.2.1.2. Clorul (Cl)

Clorul este principalul anion extracelular, reprezentând aproximativ 3% din totalul mineralelor din corp, cantitatea totală de clor din organism fiind de 100 g. Se regăsește în proporție de 75% extracelular (în lichid cefalorahidian, sucuri digestive, bilă) și 25% intracelular (hematii, cartilaje). Valoarea serică normală este de 96-106 mEq/L.[5]

Clorul are un rol important în menținerea presiunii osmotice, echilibrului acido-bazic și hidroelectrolitic, formarea de acid clorhidric în sucul gastric, activarea amilazei salivare, contracția musculară și eliminarea renală a produșilor azotați rezultați din catabolismul proteic.[3] Absorbția se realizează la nivel intestinal și excreția pe cale renală.[6] Aportul alimentar este asigurat în principal din sare (NaCl), dar și din lactate, carne, ouă și apă.[3] Aportul maxim admis de clor este de 3600 mg/zi.

44.2.1.3. Potasiul (K)

Potasiul este principalul cation intracelular, reprezentând ~5% din totalul mineralelor din organism, iar ~98% din cantitatea totală se găsește în celule.[7] Cantitatea totală este de 120-250 g, cu o concentrație serică normală de 3,5-5 mEq/L. În organism se găsește în mușchi (70%), în oase, ficat, piele.[3]

Rolurile principale sunt reprezentate de menținerea echilibrului osmotic și acido-bazic, transmiterea impulsului nervos, intervenția în contracția musculară, sinteza proteică, metabolismul energetic și în acțiunea unor hormoni (insulină, somatostatină, adrenalină).[3]

Potasiul este absorbit atât în intestinul subțire (pasiv), cât și în colon (activ). Peste 90% din potasiul din alimente este absorbit în tractul digestiv, iar eliminarea are loc predominant pe cale renală (80-90%) și mai puțin prin fecale sau cutanat.[6] Cele mai importante surse alimentare sunt reprezentate de: carne, pește, lactate, cereale integrale, leguminoase, cartofi, roșii, spanac, fructe (banane, caise, struguri), oleaginoase.[3]

44.2.1.4. Calciul (Ca)

Calciul este mineralul prezent în cantitatea cea mai mare în organism, reprezentând 1-2% din greutatea corporală și 40% din totalul mineralelor. Cantitatea totală de calciu din organism este de 1200 g, la un bărbat adult, din care peste 99% se află în oase și dinți.[3] Concentrația serică normală a calciului total este de 8,8-10,2 mg/dL (2,2-2,6 mmol/L) și a calciului ionic de 4,4-5,5 mg/dL (1,12-1,23 mmol/L).

Roluri calciului sunt multiple, acesta are funcții structurale (țesut osos și dentar), este mesager intracelular, implicat în eliberarea neurotransmițătorilor la nivelul sinapselor, în activitatea cardiacă, contracția musculară, echilibrul hidroelectrolitic și acido-bazic, absorbția vitaminei B_{12} și în coagulare, prin inițierea formării cheagului sanguin.[3]

Absorbția se face în principal în duoden (activ, dependent de vitamina D) și ileon (pasiv). Excreția se face mai ales pe cale urinară (100-200 mg/zi), fecale, transpirație și cutanat.[6] Sursele alimentare cele mai importante sunt lactatele (75% din aport), dar calciu se găsește și în vegetale (broccoli, varză), pește cu oase moi, gălbenuș de ou, oleaginoase, stridii.[3]

44.2.1.5. Fosforul (P)

Fosforul este principalul anion intracelular, reprezentând ~1% din greutatea corporală. Din cantitatea totală, 80-85% se află în oase, ~9% în mușchii scheletici și restul în sânge și celule. Concentrația serică normală este de 3-4,5 mg/dL (1-1,45 mmol/L).[8]

Rolurile sale sunt numeroase: este esențial pentru structura oaselor (făcând parte din hidroxiapatită), a membranelor celulare (prin fosfolipide), a acizilor nucleici (ADN, ARN), a sistemelor energetice intracelulare (ATP, ADP) și în reglarea echilibrului acidobazic.[3]

Absorbția fosforului are loc în intestinul subțire. Rata de absorbție la adulți este de 55-80%. Excreția este preponderent renală, cu pierderi cutanate sau digestive minime.[9] Sursele alimentare cu conținut mare de fosfor sunt, în general, cele bogate în proteine: carne, lactate, leguminoase, cereale, oleaginoase, dar el se regăsește și ca aditiv alimentar, fiind mai bogat reprezentat în alimentele procesate.[10]

44.2.1.6. Magneziul (Mg)

Magneziul este al patrulea cation ca abundență în organism, prezent în proporție de 50-60% în oase. Concentrația serică normală este de 0,75-1,1 mmol/L (1,8-2,4 mg/dL). Cantitatea totală de magneziu din organism este de 20-25 g (1000 mmoL).[11]

Rolurile principale sunt date de prezența sa ca și cofactor enzimatic în peste 300 de reacții biochimice, fiind astfel implicat în metabolismul energetic, sinteza proteinelor și a acizilor nucleici, reglarea funcției neuromusculare, cardiovasculare etc.[3]

Absorbția are loc în intestinul subțire și colon, iar excreția este în principal renală.[6] Sursele alimentare care aduc un aport crescut de magneziu sunt: oleaginoase (caju, migdale), cereale integrale și produse din cereale integrale (ovăz), pește, fructe de mare, legume, leguminoase, fructe de pădure, banane, băuturi cu cafea și cacao, apă.[3]

Deficitul de magneziu apare prin pierderi renale sau digestive, etilism, tratament diuretic și are drept simptomatologie manifestări neuromusculare și cardiace. Se corectează prin suplimentare de magneziu administrat oral sau intravenos.[3] Excesul este rar, dar posibil în insuficiență renală cronică, hipotiroidie, chimioterapie cu preparate cu conținut crescut de magneziu. Simptomatologia întâlnită este reprezentată de hipotensiune arterială, grețuri, vărsături, comă și chiar stop cardiac. Tratamentul constă în administrarea de calciu (10-15 mEq în 5-10 minute, intravenos), administrare de soluții saline sau chiar dializă.[3]

44.2.1.7. Fierul (Fe)

Fierul reprezintă aproximativ 0,1% din totalul mineralelor din organism. Cantitatea totală de fier variază între 3 și 5 g, dintre care 60-70% se află în eritrocite, iar restul este depozitat în ficat, splină și măduvă osoasă sub formă de feritină și hemosiderină. Concentrația serică normală este 50-150 µg/dL (9-27 µmol/L). Cantitatea de fier din sânge (la o Hb de 15 g/dL) este de 0,5 mg/mL. Pentru estimarea statusului de fier al organismului se efectuează, pe lângă sideremie, feritina, transferina și capacitatea totală de legare a transferinei.[3]

Rolul esențial al fierului este reprezentat de: transportul oxigenului (hemoglobina), depozitarea acestuia pe termen scurt (mioglobina), transportul electronilor, participarea la reacții enzimatice de oxido-reducere.[1]

Absorbția acestuia se face în intestinul subțire, cu o rată de absorbție de 15-35% pentru fierul hem și de 5-15% pentru cel non-hem. Fierul hem provine din surse animale, iar fierul non-hem din surse vegetale. Fierul nu are o cale activă de eliminare, astfel că balanța sa este menținută prin stocare (feritină), reutilizare (aproximativ 25 mg se reutilizează zilnic, din eritrocitele degradate) și prin reglarea absorbției intestinale.[6]

Sursele alimentare principale includ carnea roșie, ficatul, peștele, leguminoasele, legumele cu frunze verzi și cerealele fortificate. Uzual, aportul de fier într-o dietă echilibrată, omnivoră este de 5-7 mg/1000 kcal.[3] Limita maximă admisă pentru fier este de 40 mg/zi, la adulți, și de 35 mg/zi, la copiii sub 14 ani.[12]

Deficitul de fier este larg răspândit la nivel global și afectează în special femeile tinere, manifestându-se prin anemie hipocromă microcitară. Tratamentul constă în administrarea orală de suplimente cu fier.[1] Excesul de fier este rar, dar poate apărea în anumite afecțiuni genetice, fierul având potențial de toxicitate.[1]

44.2.1.8. Iodul (I)

Iodul este un halogen esențial, prezent în organism în cantitate de 10-20 mg, majoritar la nivelul glandei tiroide. Acesta este esențial pentru sinteza hormonilor tiroidieni (tiroxină, triiodotironină).[1]

Rolurile iodului se realizează prin participarea sa la sinteza hormonilor tiroidieni, ca urmare intervine în reglarea metabolismului bazal, a oxidării celulare, în embriogeneză, creștere, dezvoltarea funcțiilor neurologice și cognitive.[1] Absorbția iodului are loc în intestin, cu o rată de 90%. Excreția se realizează renal.[3]

Sursele alimentare cele mai bune sunt fructele de mare, peștii, laptele, ouăle, legumele și sarea iodată.[3]

Deficitul de iod are ca efect principal apariția gușei (o creștere compensatorie a tiroidei), cu hipotiroidie. O problemă aparte este reprezentată de deficitul de iod pe parcursul sarcinii, deoarece acesta crește riscul de deces fetal infantil sau cretinism (retard mental ireversibil) și tulburări tiroidiene

ulterioare. Tratamentul deficitului constă în suplimentarea cu iod, prin administrarea de sare iodată sau de preparate farmaceutice (tablete sau soluții cu iod).[1]

Excesul este rar întâlnit, dar poate duce la apariția hipotiroidiei, tiroiditei autoimune sau a cancerului tiroidian.[1]

44.2.1.9. Zincul (Zn)

Zincul este un micromineral, esențial pentru plante, animale și om, fiind unicul metal prezent în toate clasele de enzime. În organism, se găsește în cantitate de 1,5-3 g, 95% fiind intracelular. Concentrația plasmatică este de 10-15 µmol/L.[1]

Rolurile zincului sunt reprezentate de funcții catalitice, structurale și reglatoare. Este cofactor în peste 300 de enzime, implicat în metabolismul proteinelor, glucidelor și lipidelor, expresia genică, semnalizarea celulară, având un rol foarte important în creșterea și repararea tisulară. În plus, reglează apoptoza, intervine în activarea unor hormoni (insulină, hormoni tiroidieni, hormon de creștere), în dezvoltarea fetală și în funcția cerebrală.[1,3]

Absorbția are loc în tractul gastrointestinal, în proporție de ~30% (rata de absorbție crește în caz de aport scăzut). Excreția se realizează preponderent prin fecale (3-4,6 mg/zi).[12]

Sursele alimentare sunt reprezentate de: carne roșie slabă, fructe de mare, ficat, ouă, leguminoase, cereale integrale.[1,3] Limita maximă admisă pentru zinc este de 25 mg/zi, la adulți.

Deficitul de zinc apare prin aport redus, malabsorbție, necesar crescut, excreție crescută. Se manifestă prin întârzierea creșterii osoase, afectarea imunității, erupție cutanată eritematoasă, diaree, modificări ale părului (decolorare, cădere).[1,3] Excesul de zinc (peste 2 g/zi, acut, sau 75-300 mg/zi, cronic) provoacă greață, vertij, letargie, tulburări neurologice și scăderea imunității.[1,3]

44.2.1.10. Seleniul (Se)

Seleniul este un mineral, prezent în organism în cantitate de 13-20 mg, depozitat în ficat, rinichi, splină și mușchi. Se găsește sub formă de selenometionină și în enzime antioxidante, precum glutation peroxidaza.[1,3]

Rolurile seleniului constau din implicarea în funcția a peste 25 de selenoproteine, intervenind, astfel, în imunitate, metabolismul hormonilor tiroidieni și în funcția musculară.[1,3]

Absorbția are loc în intestinul subțire, excreția se realizează prin urină, fecale și respirație (în caz de exces).[13] Limita maximă admisă, în ceea ce privește aportul de seleniu, la adulți, este de 255 µg/zi, în timp ce, la copii, este de 7 µg/kgc/zi.[12]

Deficitul este rar, dar posibil în boli intestinale, nutriție parenterală sau în cazul persoanelor care trăiesc în zone cu sol sărac în seleniu.[1,3] Excesul cronic (>800 µg/zi) poate provoca selenoză (cu miros de usturoi, căderea părului și a unghiilor, leziuni ale pielii, tulburări neurologice). Toxicitatea acută, dată de un consum de peste 3000 µg/zi, poate determina apariția cirozei hepatice, a edemului pulmonar acut și chiar a decesului.[1,3]

44.2.1.11. Fluorul (F)

Fluorul este un halogen care se găsește doar sub formă de săruri și, în prezent, nu există un consens asupra întrebării dacă acesta este sau nu esențial pentru organismul uman. În corpul uman se regăsesc aproximativ 2,6 g, în proporție de 99% în țesuturile calcificate (dinți, oase).[1,3]

Rolul principal este implicarea în dezvoltarea smalțului dentar, ceea ce duce la prevenirea cariilor, fiind important mai ales la copiii sub 8 ani.[1]

Absorbția are loc pasiv în stomac și intestin, cu o rată de 80-90%. Excreția se face în principal prin urină (60%), dar și prin fecale și transpirație.[1,3]

Sursele alimentare sunt reprezentate de apa potabilă, peștele oceanic și sarea fluorinată.[1,3] În ceea ce privește acțiunea sa în protecția smalțului dentar, un rol important îi revine pastei de dinți

fluorurate a cărei utilizare pare că ar fi suficientă pentru asigurarea unei structuri dentare optime, cu protecția consecutivă față de carii dentare.

Limita maximă admisă, în ceea ce privește aportul de fluor, la adulți, este de 7 mg/zi.

Deficitul de fluor poate determina apariția cariilor dentare și, posibil, să intervină și în scăderea mineralizării oaselor.[1,3] Excesul provoacă simptome digestive (grețuri, diaree, dureri abdominale), tulburări electrolitice și manifestări neurologice (cefalee, spasme, convulsii, tremor).[1,3]

44.2.2. Vitaminele

44.2.2.1. Vitamina A (retinol, carotenoizi)

Vitamina A este un termen utilizat pentru o familie de compuși care constau din retinol și carotenoizi (provitamina A), având următoarele caracteristici: sunt esențiali, liposolubili și înrudiți structural cu retinolul.[3]

Absorbția vitaminei A diferă în funcție de sursă (animală sau vegetală), ulterior ea este depozitată în ficat. În organism există rezerve de vitamina A care pot acoperi necesarul organismului pentru o perioadă de 5-10 luni, în lipsa unui aport. Excreția vitaminei A este predominant renală.[3]

Rolurile cele mai importante sunt reprezentate de implicarea în acuitatea vizuală (în special în vederea crepusculară și nocturnă), în diferențierea celulară și în transcripția genică, având efecte în prevenția cancerului, imunitate, efect antioxidant (mai ales beta-carotenul), dar și în dezvoltare embrionară, reproducere, metabolism osos și hematopoieză.[1]

Având în vedere biodisponibilitatea diferită a vitaminei A din diferite surse, pentru uniformizarea datelor privind conținutul alimentelor se utilizează sisteme de echivalență, cel mai acurat fiind cel de echivalent de activitate retinolică (RAE = Retinol Activity Equivalent), conform căruia 1 µg RAE = 1 µg trans retinol = 12 µg beta-caroten din alimente = 24 µg alți carotenoizi.[1]

Sursele alimentare pentru beta-caroten sunt: morcovi, legume galbene și verzi, pentru retinol: ficat, ulei din ficat de pește, lactate.[1,3]

Deficitul de vitamina A reprezintă o problemă majoră de sănătate la nivel mondial, cauzând anual cecitatea a aproximativ 20.000 de copii. Simptomele sunt reprezentate de: hemeralopie, xeroftalmie, keratomalacie, susceptibilitate crescută la infecții, piele uscată, infertilitate, anemie. Tratamentul constă din administrarea de vitamina A, oral (5.000-30.000 UI/zi) sau intramuscular (100.000 UI, cu repetare).[1,3] Excesul poate avea efecte grave: afectare hepatică, efect teratogen, osteoporoză, tulburări psihice.[1,3]

44.2.2.2. Vitamina D (calciferolul)

Vitamina D constă dintr-un grup de compuși liposolubili (secosteroizi), iar formele active relevante sunt vitamina D_2 (ergocalciferol) și D_3 (colecalciferol).[12] Pentru a își putea exercita rolurile în organism, calciferolul trebuie activat, ceea ce se realizează prin două procese de hidroxilare, primul sub acțiunea unei hidroxilaze hepatice, cu formarea de 25-hidroxicalciferol (calcidiol), al doilea sub acțiunea unei hidroxilaze renale, cu formare de 1,25-dihidroxicalciferol (calcitriol), forma activă a vitaminei D.

Rolurile principale sunt reprezentate de intervenția în metabolismul fosfo-calcic: stimulează absorbția intestinală de calciu și fosfor, reduce excreția lor renală, menține nivelul de calciu în sânge, contribuie la mineralizarea osoasă (în doze mici) sau la resorbția osoasă (în doze mari), susține funcția musculară și controlează sinteza de parathormon. Are efecte benefice în psoriazis și unele forme de cancer.[1]

Absorbția are loc în intestinul subțire (cu o rată de aproximativ 80%), de unde este transportată la ficat. Excreția are loc predominant prin fecale.[3]

Sursele sunt reprezentate de cea endogenă (există un depozit subcutanat de provitamină D, care se activează sub acțiunea razelor ultraviolete B) și de cea exogenă, din alimente de origine animală (pește gras, ulei din ficat de pește, gălbenuș, lapte fortificat).

Limita maximă admisă, în ceea ce privește aportul de vitamină D la adulți, este de 100 µg/zi. Evaluarea statusului se realizează prin măsurarea calcidiolului seric (valori normale: 50-125 nmol/L).[1] Deficitul apare prin lipsa expunerii la soare, aport insuficient, boli hepatice sau renale, determinând apariția rahitismului (la copii) sau a osteomalaciei (la adulți).[1,3] Excesul este cauzat de administrarea suplimentelor în doză mare (nu prin alimentație sau expunere la soare), manifestându-se prin litiază renală, poliurie, prurit.[1,3]

44.2.2.3. Vitamina E (tocoferol)

Vitamina E include opt compuși liposolubili: tocoferoli și tocotrienoli (α, β, γ, δ), dintre care α-tocoferolul are cea mai mare biodisponibilitate.[1]

Rolurile principale sunt: de antioxidant, de menținere a stabilității hematiilor, cu prevenția anemiei hemolitice, de trofic neural și vascular.[1,3]

Absorbția are loc în intestinul subțire în prezența lipidelor, cu o eficiență de 75%. Vitamina E se depozitează la nivelul țesutului adipos și în mușchi. Excreția este preponderent urinară.[1,3]

Sursele alimentare cele mai bogate sunt uleiurile vegetale, oleaginoasele (mai ales migdalele și alunele), germenii de grâu, ouăle și laptele.[1,3] Deficitul este rar, apărând, mai ales, în condiții de malabsorbție.[1,3]

44.2.2.4. Vitamina K (menadiona)

Vitamina K reprezintă un grup de compuși liposolubili, incluzând forme naturale, K_1 (filloquinona), prezentă în plante verzi, și K_2 (menaquinona), produsă de bacteriile intestinale. Formele sintetice (K_3, K_4, K_5) sunt folosite în industrie. Concentrația normală de vitamină K_1 este de 0,3-2,6 nmol/L.[3]

Rolurile principale ale vitaminei K sunt de a contribui la coagularea sângelui (prin sinteza hepatică a unor factori de coagulare), la metabolismul osos și de a avea potențiale efecte protectoare cardiovasculare.[1,3]

Absorbția: vitamina K_1 se absoarbe la nivel duodenal (20-70%), iar vitamina K_2 este produsă de flora intestinală din colon și ileon, având o rată de absorbție mai redusă. Excreția are loc preponderent urinar, dar și prin fecale.[1,3,12]

Surse alimentare: vitamina K_1 se găsește în plante cu frunze verzi (spanac, broccoli, varză, kiwi, avocado, pătrunjel) și are o biodisponibilitate scăzută (~15-20%). Vitamina K_2 se găsește în lactate, ouă, carne.[1,3] Deficitul este rar și se manifestă prin hemoragii, în cazuri severe.[1,3]

44.2.2.5. Vitamina C (acid ascorbic)

Vitamina C este o vitamină hidrosolubilă, foarte instabilă, sintetizată de plante și de majoritatea animalelor.[1]

Rolurile principale sunt reprezentate de participarea la sinteza de colagen, de neurotransmițători (norepinefrină, serotonină), carnitină, hormoni steroizi, acizi biliari și la funcționarea citocromului P450.[1,3] Absorbția are loc în intestinul subțire proximal, cu o rată de 80-90%.[12] Sursele alimentare sunt reprezentate de fructe și legume proaspete, surse bune fiind verdețurile, cartofii, citricele, sucurile naturale. Este utilizată și ca aditiv antioxidant.[1,3] Deficitul apare rar, cauze cele mai frecvente fiind reprezentate de alcoolism și vârsta înaintată. Deficitul netratat determină apariția scorbutului.[1,3]

44.2.2.6. Vitamina B_1 (tiamina)

Forma activă a vitaminei B_1 este reprezentată de tiamin pirofosfatul, fiind implicată în metabolismul glucidic și proteic, cu rol coenzimatic și antioxidant, precum și în transmiterea impulsului nervos. Organismul conține aproximativ 30 mg tiamină.[13]

Absorbția are loc intestinal, iar excreția se realizează predominant urinar.[1,3] Rolul ei cel mai important constă din cel de coenzimă a unor enzime care intervin în diverse procese metabolice.[1,3]

Sursele alimentare sunt reprezentate de: cereale integrale, drojdie, pește, ficat, carne de porc, ouă, legume verzi, portocale, orez brun, semințe.[1,3] Deficitul apare în caz de malnutriție, anorexie sau alcoolism și poate duce la boala beri-beri, cu afectare neurologică, cardiovasculară și digestivă.[1,3]

44.2.2.7. Vitamina B_2 (riboflavina)

Vitamina B_2 este puțin hidrosolubilă și poate fi sintetizată industrial (colorant E101). Cantitatea de vitamina B_2 depozitată în organism poate acoperi necesarul pentru 2-6 săptămâni, în lipsa aportului.[1,3] Rolul ei este de coenzimă în metabolismul energetic, al lipidelor, glucidelor, proteinelor și corpilor cetonici.[1,3]

Sursele sunt reprezentate de alimentele de origine animală (lapte, lactate, ficat, carne slabă, rinichi, pește) și vegetală (drojdie, legume verzi, leguminoase, ciuperci, cereale, banane, migdale).[1,3] Deficitul (rar în țările dezvoltate) poate fi cauzat de o dietă inadecvată sau de malabsorbție. Simptomele asociate deficitului sunt reprezentate de stomatită, glosită, dermatită seboreică, cheilită angulară, fotofobie, anemie, dureri și inflamații ale mucoaselor.[1,3]

44.2.2.8. Vitamina B_3 (niacina)

Vitamina B_3 (anterior denumită vitamina PP) cuprinde acidul nicotinic și nicotinamida, compuși convertibili între ei. Este puțin hidrosolubilă, iar organismul poate depozita o cantitate de niacină care să asigure nevoile acestuia pentru 2-6 săptămâni, în lipsa aportului.[1,3]

Rolul ei este de coenzimă în metabolismul glucidelor, lipidelor și proteinelor, intervine în repararea ADN și în sinteza hormonilor steroizi.[12]

Sursele sunt reprezentate de produse animale (ficat, inimă, rinichi, carne de porc, pui, vită, pește) și vegetale (avocado, roșii, morcovi, sparanghel, broccoli, cartofi dulci, semințe, oleaginoase, cereale integrale, ciuperci, drojdie).[1,3] Deficitul este rar întâlnit în țările dezvoltate (mai frecvent la alcoolici). Deficitul sever cauzează pelagra, caracterizată prin cei 3D: diaree, dermatită, demență.[1,3]

44.2.2.9. Vitamina B_5 (acid pantotenic)

Denumirea vitaminei B_5 provine din cuvântul grecesc „pantos” = „peste tot”, datorită prezenței sale larg răspândite. Nu este termostabilă.[1] Rolul este de componentă a coenzimei A, fiind implicată în metabolismul lipidelor, glucidelor și proteinelor.[1] Sursele alimentare sunt reprezentate de: carne (vită, pui), ficat, ouă, broccoli, cartofi, roșii, cereale integrale.[1] Deficitul este rar, asociat cu malnutriție severă sau alcoolism. Se manifestă prin parestezii și dureri la nivelul membrelor inferioare.[1]

44.2.2.10. Vitamina B_6 (piridoxină)

Vitamina B_6 este o vitamină hidrosolubilă.[1] Ea are rol în sinteza de neurotransmițători, histamină, hem, crește afinitatea hemoglobinei pentru oxigen, este implicată în funcția imună, reglarea genelor și în metabolismul glucidic, lipidic, proteic, al vitaminei B_3, B_9 și al carnitinei.[1,3] Sursele alimentare sunt reprezentate de: carne, lapte, legume.[1,3]

Deficitul poate fi cauzat de alcoolism, vârstă înaintată, hemodializă, dietă hiperproteică, medicamente (antiepileptice, corticosteroizi). Simptomele caracteristice deficitului sunt reprezentate de modificări dermatologice (dermatită seboreică, glosită atrofică, cheilită, conjunctivită) și neurologice (somnolență, confuzie, neuropatie, convulsii, modificări electrocardiografice).[1,3]

44.2.2.11. Vitamina B_7 (biotină)

Forma activă a vitaminei B_7 este reprezentată de D-biotină.[1] Rolul ei este de coenzimă în metabolismul acizilor grași, al aminoacizilor (ex. leucina), al glucidelor, fiind implicată în gluconeogeneză, și intervine în diferențierea celulară.[1] Sursele exogene sunt reprezentate de ficat,

rinichi, gălbenuș de ou, lactate, legume, cereale, banane. Vitamina B_7 poate fi sintetizată și endogen, de către flora intestinală din colon.[1] Deficitul este foarte rar, dar poate determina apariția de simptome neurologice și dermatologice.[1]

44.2.2.12. Vitamina B_9 (folat, acid folic)

Vitamina B_9 este o vitamină hidrosolubilă. Cantitatea totală în organismul uman este de 10-20 mg, în principal stocată în ficat (4-15 mg), depozit suficient pentru menținerea nivelului seric în limite normale pentru 3-6 luni, în lipsa unui aport.[1]

Rolurile principale sunt reprezentate de acțiunea de coenzimă implicată în transferul grupărilor cu un atom de carbon (metil și formil). Este esențială pentru sinteza purinelor (din ARN) și a timidinei (din ADN), având un rol crucial în diviziunea celulară și în formarea eritrocitelor. Este deosebit de importantă în perioadele de creștere intensivă, cum ar fi sarcina și copilăria.[1,3]

Sursele alimentare sunt în special alimentele de origine vegetală: frunze verzi (spanac, salată), leguminoase (mazăre, fasole verde, soia), broccoli, sparanghel, drojdie, germeni, cereale integrale, oleaginoase, cartofi, sucuri de fructe (ex. portocale), dar și cele de origine animală conțin vitamina B_9: ficat, lactate, carne, fructe de mare.[1,3]

Deficitul poate apărea din cauza unui aport alimentar insuficient (dietă dezechilibrată, alcoolism, malnutriție), a unor tulburări de absorbție intestinală sau în situații cu necesar crescut (sarcină, alăptare, copilărie). Anumite medicamente sau carența de vitamina C pot interfera cu metabolismul folatului. Deficitul se poate manifesta prin anemie megaloblastică, cu manifestări digestive (glosită, gastrită atrofică, aclorhidrie). Tratamentul constă din administrarea de acid folic în doză de 1 mg/zi, pe cale orală sau intravenoasă, în funcție de severitatea deficitului.[1,3] Deficitul de vitamina B_9 în sarcină merită o mențiune specială, având în vedere că poate avea diferite consecințe negative; poate duce la avort spontan, naștere prematură, copii cu greutate mică la naștere sau la malformații congenitale, mai ales ale tubului neural (spina bifida).[3] Excesul nu poate apărea prin consumul de folat natural din alimente, dar un aport crescut din suplimente sau alimente fortificate poate masca o carență de vitamina B_{12}, ceea ce poate duce la tulburări neurologice ireversibile din cauza diagnosticării întârziate a acesteia.[1,3]

44.2.2.13. Vitamina B_{12} (cobalamina)

Vitamina B_{12} se găsește doar în țesuturile animale, ea lipsește din cele vegetale. Este stocată în ficat (2-5 mg), iar rezervele pot acoperi necesarul pentru 3-6 ani, în lipsa unui aport exogen.[1,3]

Rolurile principale sunt reprezentate de contribuția la sinteza acizilor nucleici, la diviziunea celulară, formarea eritrocitelor (împreună cu fierul și acidul folic), mielinizarea nervilor (formarea tecii de mielină).[1,3]

Sursele alimentare sunt exclusiv alimentele de origine animală (carne, ouă, lactate, organe). Se consideră că ovolactovegetarienii au un aport suficient, dar veganii necesită suplimentare.[1,3]

Deficitul de vitamina B_{12} determină apariția anemiei pernicioase, ale cărei cauze sunt diverse: carență alimentară (veganism), necesar crescut (sarcină, cancer, tireotoxicoză), tulburări de absorbție (lipsa factorului intrinsec, afecțiuni ale ileonului, competiție bacteriană). Tratamentul constă din administrarea unei doze de atac de 100 µg/zi, intramuscular, timp de câteva zile, sau de 1000 µg, în doză unică. Doza de atac este urmată de o doză de întreținere: 100 µg/lună, intramuscular, sau 500 µg/lună, sub formă de gel nazal, sau 1000 µg/zi, oral.[1,3]

Bibliografie:

1. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, et al. ESPEN micronutrient guideline. Clinical Nutrition. 2022 Jun; 41(6):1357–24. doi: 10.1016/j.clnu.2024.03.004.

2. Farag MA, Abib B, Qin Z, Ze X, Ali SE. Dietary macrominerals: Updated review of their role and orchestration in human nutrition throughout the life cycle with sex differences. Curr Res Food Sci. 2023 Feb 1; 6:100450. https://doi.org/10.1016/j.crfs.2023.100450.
3. Lanham-New S, Hill TR, Gallagher A, Vorster HH, Nutrition Society (Great Britain), editors. Introduction to human nutrition. Third edition. Hoboken, NJ: Wiley; 2020. (Nutrition society textbook series).
4. Andrès E, Lorenzo-Villalba N, Terrade JE, Méndez-Bailon M. Fat-Soluble Vitamins A, D, E, and K: Review of the Literature and Points of Interest for the Clinician. JCM. 2024 Jun 21; 13(13):3641. https://doi.org/10.3390/jcm13133641.
5. Raut SK, Singh K, Sanghvi S, et al. Chloride ions in health and disease. Bioscience Reports. 2024 May 29; 44(5):BSR20240029. https://doi.org/10.1042/bsr20240029.
6. Granger DN, Morris J, Kvietys PR. Physiology and pathophysiology of digestion. San Rafael, California: Morgan & Claypool Life Sciences; 2018. (Colloquium series on integrated systems physiology).
7. Zacchia M, Abategiovanni ML, Stratigis S, Capasso G. Potassium: From Physiology to Clinical Implications. Kidney Dis (Basel). 2016 Jun; 2(2):72–9. https://doi.org/10.1159/000446268.
8. Calvo MS, Lamberg-Allardt CJ. Phosphorus. Advances in Nutrition. 2015 Nov; 6(6):860–2. https://doi.org/10.3945/an.115.008516.
9. Hill Gallant KM, Vorland CJ. Intestinal phosphorus absorption: recent findings in translational and clinical research. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2021 Jul 1; 30(4):404–10. https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000000719.
10. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for phosphorus. EFS2 [Internet]. 2015 Jul [cited 2025 Jun 30; 13(7). Available from: https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2015.4185. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4185.
11. Fiorentini D, Cappadone C, Farruggia G, Prata C. Magnesium: Biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases Linked to Its Deficiency. Nutrients. 2021 Mar 30; 13(4):1136. https://doi.org/10.3390/nu13041136.
12. European Food Safety Authority (EFSA). Dietary Reference Values for nutrients Summary report. EFS3 [Internet]. 2017 Dec [cited 2025 Jul 13]; 14(12). Available from: https://data.europa.eu/doi/10.2903/sp.efsa.2017.e15121.
13. Sobotka L, editor. Basics in clinical nutrition. 5th edition. Prague: Galén; 2019.

Capitolul 44.3. Suplimentele alimentare

Flavia Lupșa

44.3.1. Definiție

Suplimentele alimentare sunt definite ca substanțe complementare dietei, care sunt menite să adauge valoare nutrițională acesteia și care se administrează exclusiv per os. Ele sunt diferite de medicamente prin faptul că nu au scopul de a trata, ameliora, preveni sau vindeca. Suplimentele conțin substanțe ce se regăsesc în mod natural în plante și animale (sau mimetice sintetizate în laborator), însă în concentrații mai mari. Ele pot fi alcătuite din macronutrienți, vitamine și minerale, ierburi aromatice, extracte din plante, polen, probiotice și unii hormoni, precum melatonina și dehidroepiandrosteronul (DHEA).[1-3]

44.3.2. Atenționări generale

Atât în Europa, cât și în Statele Unite ale Americii, fiecare producător de suplimente alimentare este singurul responsabil pentru siguranța produsului său. Acesta nu are obligativitatea de a prezenta documente ce atestă siguranța consumului, iar eventuala retragere de pe piață survine după raportarea de efecte adverse în rândul populației. Din cauza libertății excesive în rândul acestei industrii, etichetele suplimentelor alimentare nu pot fi întotdeauna considerate surse de încredere, iar calitatea și proveniența ingredientelor, precum și posibilele contaminări pot genera efecte adverse grave.[4]

Cu toate acestea, există instituții terțe private, care pot efectua verificări ale suplimentelor alimentare, în ceea ce privește atât veridicitatea etichetelor, cât și calitatea ingredientelor. Consecutiv, aceste suplimente primesc certificări, de regulă marcate pe ambalaj (sau care se pot verifica online pe anumite pagini de internet) și care pot fi considerate surse sigure.[1]

Utilizarea concomitentă a multiplelor suplimente alimentare sau prezența anumitor boli cronice (de ex. boală cronică de rinichi) pot determina depășirea dozei maxime recomandate și chiar atingerea dozei toxice, cu apariția unor efecte adverse, uneori grave.[1]

Excipienții utilizați în suplimentele alimentare, de asemenea, trebuie evaluați pentru riscul de a genera efecte adverse. Aceștia pot fi alergeni sau substanțe dăunătoare organismului, cum ar fi: lactoză, gluten, uleiuri hidrogenate sau coloranți artificiali.[1]

44.3.3. Interacțiuni biologice și medicamentoase

Unele suplimente alimentare pot interfera cu timpul de coagulare a sângelui sau cu medicația anticoagulantă, fapt extrem de important în anamneza efectuată anterior unei intervenții chirurgicale, a unei proceduri cu risc de sângerare sau la pacienții cu tratament anticoagulant. Este nevoie de o anamneză țintită, fiindcă unii pacienți nu consideră necesar de menționat faptul că își administrează suplimente alimentare. Printre cele mai populare suplimente alimentare, care trebuie sistate cu 10-14 zile înaintea oricăror manevre cu potențial de sângerare, se află: Ginkgo biloba, ginseng, acizi grași omega-3, extract de sunătoare, turmeric, ghimbir, chimen, coajă de mesteacăn, vitaminele C, K și E etc.[1]

Există și multiple interferențe între suplimente și medicamente, unele suplimente pot scădea eficiența unor medicamente, sau din contră, o pot potența. Interacțiuni cu medicația anticoagulantă pot fi generate de către suplimente ce conțin: arginină, glucozamină, coenzima Q10, vitamina K, ulei de pește, scorțișoară, usturoi și turmeric. Se recomandă precauție la administrarea concomitentă de creatină și antiinflamatoare nesteroidiene; de DHEA și tamoxifen; de medicație imunosupresoare și echinacea.

Extractul de sunătoare prezintă cele mai multe interacțiuni medicamentoase (cu imunosupresoare, antiretrovirale, medicamente cardiovasculare, contraceptive orale etc.).[1]

44.3.4. Clasificare

Există numeroase moduri de clasificare a suplimentelor alimentare, care țin cont de variate criterii, cum ar fi sursa ingredientelor, scopul utilizării, modul de acțiune în organism etc. În prezent, nu există nicio clasificare unanim acceptată. Vom prezenta mai jos o clasificare care ține cont de efectele suplimentelor alimentare.

44.3.4.1. Antioxidante (anti-îmbătrânire)

Radicalii liberi (sau speciile reactive de oxigen) sunt produși de degradare rezultați din procese metabolice sau prin interacțiunea organismului cu factorii de mediu. Stresul oxidativ survine atunci când radicalii liberi nu pot fi eliminați corespunzător din organism, ceea ce poate conduce la diferite procese asociate cu îmbătrânirea și cu apariția unor boli cronice inflamatorii. Antioxidanții pot conferi protecție împotriva stresului oxidativ, însă nu există dovezi clare în ceea ce privește beneficiile suplimentelor alimentare cu rol antioxidant. Majoritatea studiilor au prezentat rezultate contradictorii, unele nu au arătat niciun beneficiu, în timp ce altele susțin că suplimentele cu rol antioxidant (consumate pe termen lung) pot avea chiar efecte negative asupra sănătății. Pentru majoritatea oamenilor este, probabil, cel mai benefic să consume antioxidanții dintr-o varietate de legume, fructe, oleaginoase, leguminoase, ierburi și condimente.[1,5]

44.3.4.2. Roborante cerebrale

Suplimentele alimentare nootropice (sau roborante cerebrale) sunt acele substanțe de origine naturală sau sintetică care pot îmbunătăți performanța cognitivă, având posibile avantaje asupra memoriei, concentrării, atenției, motivației sau reducerii stresului.

Cu toate că unele dintre aceste substanțe și-au dovedit eficiența la persoanele care prezintă deja declin cognitiv, pentru populația sănătoasă nu există dovezi în ceea ce privește eficiența suplimentelor nootropice asupra creșterii performanțelor cerebrale. Utilizarea acestor suplimente a crescut considerabil în ultimii ani, în special printre elevi și studenți. Absența studiilor extensive pentru populația generală și accesul liber la consum pot fi motive de îngrijorare, deoarece nu se cunosc efectele pe termen lung ale administrării acestor substanțe.[6]

44.3.4.3. Ergogenice

Sportivii, în general, utilizează diverse suplimente alimentare în scopul tentativei de a genera performanțe sportive superioare, prin creșterea vitezei sau a forței de execuție a antrenamentului sau prin grăbirea perioadei de recuperare dintre antrenamente.

Suplimentele alimentare ergogenice pot fi o sursă de dopaj accidental în rândul sportivilor de performanță, prin prepararea necorespunzătoare sau omiterea unor ingrediente de pe etichete.

Unul dintre cele mai folosite și studiate suplimente ergogenice, creatina, facilitează regenerarea fosfocreatinei de la nivel muscular și, implicit, a adenozin trifosfatului (ATP), îmbunătățind performanța sportivă și favorizând creșterea masei musculare. Studiile au arătat că un consum de creatină a fost asociat cu o performanță superioară în cazul activităților de intensitate crescută, intermitentă, în special la sportivii vegani sau vegetarieni. Printre efectele adverse pe termen scurt se citează creșterea ponderală prin retenție hidrică, însă cele pe termen lung nu se cunosc, studiile fiind efectuate pe o perioadă de timp limitată.[7]

Carnitina se găsește în produsele de origine animală și este sintetizată în organismul uman, în ficat, din doi aminoacizi esențiali, lizina și metionina, proces dependent de vitamina C. Carnitina are un rol important în metabolismul lipidic, facilitând transportul acizilor grași în interiorul mitocondriei. La sportivi, se consideră că utilizarea ei crește randamentul energetic al exercițiului fizic și grăbește

recuperarea după antrenament. În ceea ce privește efectul suplimentelor pe bază de carnitină asupra scăderii ponderale, o meta-analiză a treizeci și șapte de studii a arătat o scădere nesemnificativă a circumferinței abdominale și a procentului total de țesut adipos.[8]

44.3.4.4. Cu acțiune pe tractul digestiv (probiotice și fibre)

Probioticele sunt definite ca microorganisme vii, care, atunci când sunt administrate în cantități adecvate, conferă gazdei beneficii din punctul de vedere al sănătății. Pentru ca un preparat să fie considerat probiotic, trebuie să îndeplinească mai multe criterii dovedite științific: să fie sigur pentru consumul uman, să conțină organisme vii si viabile, cu tulpină identificabilă, să fie rezistent la acidul gastric și lichidul biliar, să prezinte capacitatea de colonizare a intestinului distal, să ofere beneficii asupra sănătății gazdei. Consecutiv acestor criterii stricte, există câteva tulpini bacteriene care sunt considerate probiotice și sunt disponibile sub formă de suplimente alimentare sau pot fi incluse în alimente fermentate. Probioticele pot avea capacitatea de a reda echilibrul florei intestinale și de a preveni sau chiar trata disbiozele intestinale, cum este sindromul diareic asociat antibioterapiei. Suplimente ce au la bază tulpini de *Saccharomyces boulardii* s-au dovedit a fi utile în reducerea recurenței infecției cu *Clostridium difficile*, atunci când au fost co-administrate cu vancomicină per os. Actualmente, sunt necesare mai multe studii în ceea ce privește doza optimă, momentul administrării, durata terapiei și indicațiile exacte pentru anumite suplimente probiotice. În schimb, consumul constant de alimente bogate în probiotice poate îmbunătăți diversitatea microbiomului intestinal, reducând nevoia de a recurge la suplimente alimentare.[9]

Fibrele alimentare sunt molecule nedigerabile, care se găsesc în alimentele de origine vegetală (legume, fructe, cereale), iar unele dintre ele reprezintă substratul nutritiv pentru probiotice, fiind astfel denumite prebiotice (de ex. oligofructoza, inulina, galacto-oligozaharide, lactuloza). Acestea pot stimula selectiv creșterea sau activitatea unui număr limitat de bacterii cu efect benefic din cadrul microbiotei intestinale, în detrimentul celor nocive. Prebioticele au diverse efecte benefice pentru sănătate. O meta-analiză a cincisprezece studii a concluzionat că, la pacienții cu diabet zaharat, consumul suplimentelor pe bază de fibre a fost asociat cu reducerea valorilor glicemiei à jeun și a HbA1c.[10]

44.3.4.5. Osteoprotectoare

O problemă relativ importantă de sănătate în prezent este scăderea mineralizării oaselor la persoanele vârstnice, cu o creștere a riscului de fracturi. Substanțele implicate în formarea și menținerea structurii oaselor sunt, în primul rând, vitamina D, calciul și vitamina K și există o serie de studii care analizează eventualul efect protector al acestora în ceea ce privește riscul de fracturi.

Vitamina K este un cofactor în carboxilarea osteocalcinei, care, prin legarea de hidroxiapatită, poate îmbunătăți mineralizarea și, implicit, rezistența oaselor. O meta-analiză a șaisprezece studii, care a analizat efectul administrării suplimentelor cu vitamină K la femeile la menopauză, indică efecte pozitive asupra menținerii și chiar îmbunătățirii sănătății osoase, cu reducerea incidenței fracturilor. Cu toate acestea, fiind o substanță cu rol procoagulant, necesită precauție la pacienții cu insuficiență renală și hepatică, în sarcină și în alăptare, precum și la pacienții care urmează tratament cu anticoagulante, în special dicumarinice.[11,12]

Calciul este un micronutrient esențial, cu multiple roluri în organism, iar unul dintre cele mai importante este intervenția în mineralizarea osoasă. Masa osoasă conține în proporție de 99% complexe de fosfat de calciu, care oferă structură și rezistență scheletului, dar în același timp funcționează ca un rezervor de calciu pentru întreg organismul.[13]

Deficitul de vitamina D determină scăderea absorbției calciului de la nivel intestinal, iar ulterior, acesta va fi extras de la nivelul oaselor pentru a menține calcemia în limite normale, afectând densitatea osoasă. În ultimii ani, s-a dovedit că expunerea la soare nu este suficientă pentru a dobândi

un nivel seric optim de vitamina D. Cu toate că se cunoaște valoarea prag pentru a defini deficitul, nu există un consens în definirea valorii serice optime.[14] O meta-analiză care a inclus unsprezece studii sugerează că suplimentele de vitamină D nu sunt suficiente pentru a conferi protecție osoasă, în timp ce co-administrarea acestora cu suplimente de calciu a arătat o reducere a riscului de fracturi cu 6%.[15] O altă meta-analiză sugerează o reducere a riscului de fracturi la vârstnici prin utilizarea suplimentelor de vitamina D, în doze de 700-800 UI/zi, beneficii ce nu s-au regăsit la doza de 400 UI/zi.[16]

44.3.4.6. Multivitaminele

O altă categorie de suplimente alimentare este reprezentată de cele multicomponent, care conțin, de obicei, o serie de vitamine și/sau minerale, ale căror efecte potențiale sunt variate. Aceste preparate sunt destul de frecvent folosite în prezent, poate pentru a compensa alimentația modernă, care nu este, de regulă, bogată în fructe și legume, adică în micronutrienți.

Au fost efectuate diverse studii referitoare la corelația dintre suplimentarea cu micronutrienți și efectul protector față de diversele boli cronice, însă acestea prezintă multiple limitări. Premisa că populația preocupată de suplimente alimentare, de regulă, prioritizează un stil de viață mai sănătos, caracterul multifactorial al bolilor cronice și suplimentarea cu alimente fortificate (dificil de cuantificat) au condus la imposibilitatea generării unor concluzii semnificative. Din cauza dietei deficitare în alimente vegetale (legume, fructe, leguminoase și cereale integrale), un procent important din populație este la risc de a dezvolta carențe de micronutrienți. Suplimentele ce conțin multiple vitamine și minerale s-au dovedit eficiente în furnizarea unei cantități suficiente din anumiți micronutrienți, însă nu există beneficii dovedite asupra prevenției bolilor cronice în rândul populației fără carențe.[1]

Cu toate acestea, nu trebuie neglijat faptul că există diverse categorii de persoane cu risc de a dezvolta carențe nutriționale. Printre factorii de risc se numără: vârsta înaintată, sarcina, utilizarea contraceptivelor orale, dietele restrictive, sindroamele de malabsorbție, alergiile sau preferințele alimentare restrictive, anumite boli genetice, fumatul și consumul nociv de alcool. Administrarea în aceste situații a unor micronutrienți deficitari intră, de fapt, în altă categorie de abordare.[1]

Concluzia unei meta-analize ample asupra suplimentelor alimentare este că acestea nu ar trebui recomandate pentru îmbunătățirea stării generale de sănătate sau pentru prevenția anumitor boli cronice, ci pentru pacienții cu deficiențe nutriționale dovedite sau cu un aport nutrițional precar prelungit, iar în aceste situații administrarea trebuie adaptată la deficitele identificate sau la nutrienții la care alimentația nu satisface aportul zilnic recomandat. Eforturile ar trebui direcționate spre schimbarea stilului de viață și prioritizarea consumului de alimente bogate în micronutrienți și fibre, combinații dificil de replicat industrial.[4]

Bibliografie:

1. Morrow K. Food and Nutrient Delivery: Complementary and Integrative Medicine and Dietary Supplements. In: Raymond J, Morrow K, editors. Krause and Mahan's Food and the Nutrition Care Process, 16th ed. Missouri: Elsevier; 2023. p. 188–211.
2. InformedHealth.org. In brief: What are dietary supplements? [Internet]. Cologne (Germany): Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2006.
3. National Institutes of Health. Dietary Supplements: What You Need to Know [Internet]. 2023 [cited 2025 Jun 25] Available from: https://ods.od.nih.gov/factsheets/WYNTK-Consumer.
4. Wierzejska RE. Dietary Supplements-For Whom? The Current State of Knowledge about the Health Effects of Selected Supplement Use. Int J Environ Res Public Health. 2021 Aug 24; 18(17):8897. doi: 10.3390/ijerph18178897.
5. Medical News Today. How can antioxidants benefit our health? [Internet] 2023 [cited 2025 Jun 25] Available from: https://www.medicalnewstoday.com/articles/301506

6. Malík M, Tlustoš P. Nootropics as Cognitive Enhancers: Types, Dosage and Side Effects of Smart Drugs. Nutrients. 2022 Aug 17; 14(16):3367. doi: 10.3390/nu14163367.
7. Dorfman L. Nutrition in Exercise and Sports Performance. In: Raymond J, Morrow K, editors. Krause and Mahan's Food and the Nutrition Care Process, 16th ed. Missouri: Elsevier; 2023. p. 461–89.
8. Talenezhad N, Mohammadi M, Ramezani-Jolfaie N, Mozaffari-Khosravi H, Salehi-Abargouei A. Effects of l-carnitine supplementation on weight loss and body composition: A systematic review and meta-analysis of 37 randomized controlled clinical trials with dose-response analysis. Clin Nutr ESPEN. 2020 Jun; 37:9–23. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.03.008.
9. VanReken DW, Kay RE, Ireton-Jones CS. Medical Nutrition Therapy for Lower Gastrointestinal Tract Disorders. In: Raymond J, Morrow K, editors. Krause and Mahan's Food and the Nutrition Care Process, 16th ed. Missouri: Elsevier; 2023. p. 561–97.
10. Jones J. Medical Nutrition Therapy for Diabetes Mellitus and Hypoglycemia of Nondiabetic Origin. In: Raymond J, Morrow K, editors. Krause and Mahan's Food and the Nutrition Care Process, 16th ed. Missouri: Elsevier; 2023. p. 626–60.
11. Ma ML, Ma ZJ, He YL, et al. Efficacy of vitamin K2 in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Public Health. 2022 Aug 11; 10:979649. doi: 10.3389/fpubh.2022.979649.
12. WebMD. Vitamin K - Uses, Side Effects, and More [Internet]. 2024 [cited 2025 Jun 25]. Available from: https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-983/vitamin-k.
13. Vannucci L, Fossi C, Quattrini S, et al. Calcium Intake in Bone Health: A Focus on Calcium-Rich Mineral Waters. Nutrients. 2018 Dec 5; 10(12):1930. doi: 10.3390/nu10121930.
14. Laird E, Ward M, McSorley E, Strain JJ, Wallace J. Vitamin D and bone health: potential mechanisms. Nutrients. 2010 Jul; 2(7):693–724. doi: 10.3390/nu2070693.
15. Yao P, Bennett D, Mafham M, et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2019 Dec 2; 2(12):e1917789. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.17789.
16. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2005 May 11; 293(18):2257–64. doi: 10.1001/jama.293.18.2257.

Secțiunea 45. Principii de Alimentație

Capitolul 45.1. Evaluarea nutrițională. Compoziția corporală

Ion-Vlăduț Udroiu

Evaluarea nutrițională este un proces complex de colectare și interpretare a informațiilor despre statusul nutrițional al unei persoane. Acestea sunt folosite pentru a identifica riscul de a dezvolta dezechilibre nutriționale, dezechilibrele deja instalate și stările patologice date de acestea, dar și pentru a ghida intervențiile nutriționale.[1]

Se folosesc mai multe metode de evaluare nutrițională, dar niciuna nu este comprehensivă. Însă, utilizate împreună, ele oferă suficiente informații pentru a crea o imagine clară a statusului nutrițional al unei persoane. Majoritatea ghidurilor recomandă aplicarea combinată a acestor metode, astfel încât evaluarea nutrițională să cuprindă realizarea examenului fizic, a măsurătorilor specifice, obținerea istoricului medical complet și efectuarea anchetei alimentare.[1,2] Evaluarea nutrițională completă și complexă se realizează conform algoritmului ABCDEF, în care **A** = **A**ntropometria, **B** = investigațiile **B**iologice, **C** = obținerea datelor **C**linice, **D** = evaluarea **D**ietei, **E** = analiza **E**lementelor de mediu, **F** = evaluarea **F**uncționalității.

45.1.1. Antropometria

Antropometria reprezintă măsurarea a diferite dimensiuni ale organismului și compararea cu standarde de referință pentru a evalua statusul nutrițional. Cele mai utilizate sunt: înălțimea, greutatea (masa) corporală, grosimea pliului cutanat, circumferința abdominală și circumferința brațului.[1,3] Cu ajutorul înălțimii și a greutății corporale se calculează indicele de masă corporală (IMC). Acești parametri trebuie măsurați întotdeauna de către personalul medical, deoarece pacientul tinde să supraestimeze înălțimea și să subestimeze greutatea, ceea ce conduce la o evaluare eronată a IMC.[1,3]

Pe lângă aceste măsurători, examenul fizic complet al pacientului poate oferi și alte informații despre statusul nutrițional. Examinarea fizică a sistemului muscular și a țesutului subcutanat poate evidenția atrofie sau dezvoltare musculară, deficit sau exces de țesut adipos subcutanat.[4,5]

Pentru o estimare corectă a statusului nutrițional se recomandă evaluarea compoziției corporale. Organismul uman este format din diferite tipuri de țesut, cele mai abundente fiind țesuturile osos, muscular, adipos și apa. Pentru a putea calcula consumul energetic al unui organism este important de a cunoaște procentul în care este reprezentat fiecare dintre aceste țesuturi. Compoziția corporală se referă la procentul de țesut adipos, muscular și osos care este prezent într-un anume organism.

Evaluarea compoziției corporale este un procedeu obiectiv de evaluare a statusul nutrițional al unei persoane, superior măsurării doar a înălțimii și greutății corporale. Cel mai frecvent este utilizat modelul în două compartimente, care include masa de țesut adipos și masa slabă (neadipoasă), însă modelul în patru compartimente, care include și masa osoasă și apa corporală totală, oferă informații superioare și este considerat standardul de aur. Există mai multe metode de evaluare a compoziției corporale și alegerea se face în funcție de mai multe criterii, precum scopul, accesibilitatea echipamentului și costurile, deoarece unele echipamente sunt voluminoase și se găsesc doar în centre specializate.[3,6]

Indicele de masă corporală (IMC) sau indicele Quetelet a fost descris, pentru prima dată, în 1860, și evaluează dacă greutatea corporală a unei persoane este adecvată pentru înălțimea acesteia. Este folosit pentru a evalua statusului ponderal și pentru diagnostica denutriția sau supraponderea/obezitatea și este foarte ușor de calculat, fiind aplicabil la toți adulții și recunoscut internațional.[3,4] În funcție de IMC, clasificarea statusului nutrițional, conform Organizației Mondiale a

Sănătății, cuprinde următoarele categorii: subponderea (IMC <18,5 kg/m^2), normponderea (IMC = 18,5-24,9 kg/m^2), supraponderea (IMC = 25-29,9 kg/m^2), obezitatea (IMC >30 kg/m^2).[7] Este important de menționat că IMC nu măsoară direct cantitatea de țesut adipos a organismului, având în vedere faptul că valoarea greutății corporale nu dă relații asupra prezenței țesutului adipos sau muscular.[8] Ca urmare, persoanele care au o cantitate mai mare de țesut muscular pot prezenta un IMC care i-ar încadra în mod fals în categoria de suprapondere sau obezitate.[6]

Circumferința abdominală este un indicator al prezenței țesutului adipos la nivelul abdomenului și poate ajuta la diferențierea dintre persoanele care au un exces ponderal pe seama țesutului muscular și cele care au acest exces ponderal pe seama țesutului adipos. Acest parametru permite o evaluare corectă a țesutului adipos abdominal, care poate fi prezent în exces și la persoane cu IMC normal.[6] Limita superioară a circumferinței abdominale, la Caucazieni, este reprezentată de valoarea de 80 cm, la femei, și de 94 cm, la bărbați.[9] Circumferința abdominală crescută este un predictor superior al riscului cardiovascular sau al riscului de a dezvolta alte complicații asociate obezității, în comparație cu IMC.[10,11]

Circumferința brațului și grosimea pliului cutanat sunt metode simple, rapide și ieftine utilizate în evaluarea statusului nutrițional. Metoda grosimii pliului cutanat măsoară cantitatea de țesut adipos subcutanat, cu ajutorul unui compas special (plicometru), în mai multe zone anatomice standardizate, precum zona adiacentă tricepsului și bicepsului brahial, zona subscapulară (sub unghiul inferior al scapulei) sau suprailiacă (deasupra spinei iliace antero-superioare).[3,4] Metoda poate estima procentul de țesut adipos din organism, bazându-se pe corelația dintre țesutul adipos subcutanat și cel total.[6] Circumferința brațului se măsoară la jumătatea distanței dintre acromion și olecran și măsoară toate țesuturile (os, mușchi, țesut adipos). Dacă se măsoară circumferința brațului și grosimea pliului cutanat la acest nivel, se poate estima aria țesutul muscular al brațului. Deși aceste măsurători sunt accesibile, limitările ce țin de acuratețea tehnicii și de variabilitate le fac rar utilizate în evaluarea statusului nutrițional.[1,3,4]

Densitometria corporală este o metodă precisă de estimare a compoziției corporale și se bazează pe determinarea densității corporale totale. Cele mai folosite tehnici pentru această estimare sunt cântărirea hidrostatică (sub apă) și pletismografia cu deplasare de aer. Cântărirea hidrostatică a fost considerată, pentru mulți ani, drept standardul de aur în evaluarea compoziției corporale.[12] Aceasta folosește principiul lui Arhimede și implică compararea masei corporale în aer și sub apă, oferind astfel o estimare a volumului corporal și, mai departe, a procentului de țesut adipos.[6] Pletismografia cu deplasare de aer măsoară volumul corpului prin schimbările de presiune dintr-o cameră etanșă. Este mai rapidă decât metoda hidrostatică și este indicată persoanelor care nu pot fi scufundate. Ambele metode se bazează pe modelul în două compartimente și oferă rezultate acurate.[13]

Bioimpedanța electrică este o metodă neinvazivă și rapidă de evaluare a compoziției corporale. Se bazează pe capacitatea diferită a țesuturilor de a conduce curentul electric. Țesuturile cu un conținut ridicat de apă și de electroliți, precum mușchii, organele și sângele, au o conductivitate electrică mai mare și o impedanță electrică mai scăzută decât țesutul adipos sau oasele.[4] Metoda folosește un curent electric de intensitate scăzută, care este aplicat în organism prin electrozi plasați la nivelul mâinilor și picioarelor. Impedanța rezultată este măsurată și, pe baza unor formule, sunt estimați mai mulți parametri, precum masa de țesut slab (neadipos), masa de țesut adipos, procentul de țesut adipos, apa totală, unghiul de fază.[3] Deși bioimpedanța electrică este o metodă rapidă, relativ ieftină și sigură, dezavantajul ei principal este reprezentat de faptul că metoda pornește de la premisa că procentul de apă din organism este de 72-74%.[12] Prin urmare, pentru ca metoda să ofere rezultate acurate, persoanele supuse analizei trebuie să aibă o stare de hidratare adecvată și să nu consume alcool, cafea sau diuretice cu 24 de ore înainte de analiză. Precizia este influențată și în alte situații patologice (febră,

dezechilibre electrolitice) sau în caz de obezitate morbidă. Ea nu este indicată la gravide sau la persoanele cu implanturi electrice.[1,6]

Absorbțiometria dual cu raze X (DEXA = dual-energy X-ray absorptiometry) este considerată una dintre cele mai precise metode de evaluare a compoziției corporale și este standardul de referință pentru celelalte metode datorită acurateței sale ridicate și reproductibilității rezultatelor. Deși este standardul de aur în diagnosticul osteoporozei și osteopeniei, această metodă cuantifică și masa de țesut slab și de țesut adipos din organism.[1,6] Metoda utilizează două fascicule de raze X cu energii diferite, care permit diferențierea între os, țesut adipos și țesut slab. Este ușor de folosit, durează 1-5 minute și, chiar dacă scanează întregul corp, poate face și estimări regionale pentru a vedea distribuția țesutului adipos.[4,14] Un dezavantaj ar fi expunerea la radiații, însă doza utilizată este mică, 1-10% din doza utilizată la efectuarea unei radiografii de torace. Un alt dezavantaj este incapacitatea de a diferenția între diferitele tipuri de țesut adipos (subcutanat, visceral, intramuscular).[14] În ceea ce privește compoziția corporală, disponibilitatea limitată și costurile ridicate o fac mai potrivită pentru scopuri de cercetare decât pentru practica medicală.[1]

Tomografia computerizată (CT = computed tomography) și **rezonanța magnetică nucleară** (RMN) sunt metode imagistice avansate și sunt considerate cele mai precise metode de evaluare a compoziției corporale, la nivel de organ. Pentru acest scop, sunt utilizate, în special, în cercetare sau dacă au fost recomandate pentru alte motive medicale.[1,6] Ambele tehnici cuantifică masa de țesut adipos și masa slabă și permit diferențierea între țesutul adipos subcutanat și cel visceral. Cele două metode detectează inclusiv modificările minore în compoziția corporală și oferă informații precise despre volumul și distribuția țesuturilor. CT funcționează prin măsurarea atenuării razelor X, iar RMN nu utilizează radiații, bazându-se pe proprietățile magnetice ale atomilor de hidrogen.[14] Deși RMN este o metodă mai sigură pentru evaluări repetate, necesită mai mult timp pentru scanare. Chiar dacă sunt utilizate frecvent pentru diagnosticul diferitelor afecțiuni, expunerea la radiații în cazul CT, durata scanării în cazul RMN și costurile foarte mari în cazul ambelor echipamente, fac aceste metode greu justificabile în scopul evaluării nutriționale.[6,14]

45.1.2. Investigațiile biologice

Investigațiile biologice pot detecta precoce eventuale carențe nutriționale și dezechilibre metabolice. Investigațiile biologice care estimează concentrația diferiților nutrienți în lichidele biologice sunt esențiale pentru evaluarea deficitelor sau a exceselor nutriționale, chiar și înainte ca acestea să aibă manifestări clinice. Ele sunt complementare celorlalte metode și oferă informații importante despre statusul nutrițional, pot diagnostica unele afecțiuni și urmăresc eficiența medicației sau a terapiei nutriționale.[3,15] În situațiile în care se suspectează deficite nutriționale, se pot măsura nivelurile din sânge ale nutrienților suspectați de a fi deficitari. Aceste valori pot fi influențate de procese inflamatorii sau infecțioase acute, de aceea trebuie măsurate când markerii inflamatori sunt în limite normale.[15]

Cele mai utilizate investigații biologice în evaluarea nutrițională pot fi grupate în trei categorii principale: evaluarea statusului metabolic, a stării de nutriție și a eventualelor afecțiuni.

Evaluarea statusului metabolic include investigații ce permit identificarea dezechilibrelor metabolice și monitorizarea afecțiunilor metabolice care sunt influențate de statusul nutrițional (glicemia, HbA1c, profilul lipidic, acidul uric).[3,15]

Evaluarea stării de nutriție include hemoleucograma și determinarea nivelurilor serice ale unor vitamine și minerale. Aceste investigații permit identificarea unor deficiențe nutriționale și monitorizarea răspunsului la tratament.[3,16]

Evaluarea afecțiunilor asociate are rolul de a identifica eventuale comorbidități care pot influența statusul nutrițional. Se evaluează funcția hepatică, renală etc.[1,3]

45.1.3. Obținerea datelor clinice

Evaluarea clinică se bazează pe colectarea unui istoric medical detaliat, care oferă date relevante privind statusul nutrițional al pacientului.

Istoricul medical este un element esențial în evaluarea nutrițională, deoarece poate evidenția factori ce afectează statusul nutrițional. Antecedentele heredocolaterale sunt importante și pot fi utilizate pentru a diagnostica precoce anumite afecțiuni care au predispoziție genetică. Se colectează informații despre simptome generale, precum astenia, fatigabilitatea sau modificarea apetitului, dar și despre eventuale modificări ale greutății corporale.[1]

Pacientul trebuie întrebat și despre alți factori care pot afecta aportul alimentar, precum leziunile cavității bucale sau tulburările de deglutiție. Simptomele digestive precum durerile abdominale, flatulența, diareea sau constipația pot semnala afecțiuni gastrointestinale sau intoleranțe alimentare. Trebuie documentate intervențiile chirurgicale și afecțiunile cunoscute, inclusiv psihiatrice și oncologice și, în cazul femeilor, detaliile despre ciclul menstrual. Toată schema terapeutică trebuie consemnată, inclusiv suplimentele alimentare administrate.[1,17]

Stilul de viață și activitățile zilnice sunt informații importante și au un impact puternic asupra statusului nutrițional. Se vor înregistra consumul de alcool, tutun sau alte droguri, precum și condițiile socio-economice.[1,17]

45.1.4. Evaluarea dietei

Evaluarea dietei este un element esențial pentru a estima aportul energetic zilnic total, dar și pentru a avea o privire de ansamblu asupra calității dietei.[3] Informațiile obținute din evaluarea dietei trebuie comparate cu consumul și cu necesarul energetic al organismului (vezi capitolul 45.2).

Evaluarea dietei pacientului din punct de vedere cantitativ și calitativ face prin intermediul anchetei alimentare.

Ancheta alimentară reprezintă procesul de colectare a informațiilor referitoare la alimentele și băuturile consumate într-un interval de timp determinat, care sunt ulterior înregistrate și analizate pentru a determina aportul de energie, nutrienți și al altor componente ale dietei, utilizând tabelele de compoziție a alimentelor.[18]

Modalitatea prin care se colectează datele în cadrul unei anchete alimentare este diferită, existând mai multe tipare de colectare a acestora. Informațiile pot fi obținute retrospectiv, prin metode în care pacientul trebuie să își amintească ce a consumat în trecut (raportarea pe 24 de ore, chestionarele de frecvență alimentară), sau prospectiv, în care pacientul consemnează, în timp real, tot consumul alimentar (jurnalul alimentar). Unele informații pot fi obținute și de la familie, îngrijitori sau din fișele medicale. Este important să se obțină și date despre preferințele alimentare, frecvența și orarul meselor, dimensiunea porțiilor și metodele de preparare.[1,15] Suplimentar, evaluarea dietei ajută la identificarea intoleranțelor și alergiilor alimentare, precum și a schimbărilor de apetit. Este important de a instrui pacienții să consemneze aportul tuturor alimentelor, inclusiv a băuturilor alcoolice și nonalcoolice, a gumei de mestecat etc. Informațiile obținute vor putea fi utilizate pentru a elabora dieta (prescripția dietetică).[17] În continuare, sunt prezentate cele mai utilizate metode de anchetă alimentară.

Jurnalul alimentar este cea mai comprehensivă metodă de evaluare a dietei și permite colectarea de date despre cantitatea, calitatea și momentul consumului alimentelor. În această metodă prospectivă, pacientul este instruit să înregistreze toate alimentele și băuturile pe care le consumă în timp real (nu din memorie), timp de câteva zile sau săptămâni. Consemnările pot fi făcute pe suport de hârtie sau în sisteme electronice, unele dintre ele sub forma unor aplicații pe telefon care permit selectarea alimentelor și înregistrarea cantității consumate. Porțiile ce urmează a fi consumate pot fi estimate utilizând modele alimentare, imagini sau unități uzuale de măsură (cană, lingură, farfurie). Această estimare este mai facilă și reduce efortul pacientului, însă, pentru informații nutriționale

precise, este necesară cântărirea alimentelor. Astfel, se poate calcula aportul energetic, de macro- și micronutrienți. Se pot colecta și informații despre metoda de preparare, senzația de sațietate, foame, locul mesei sau eventuale simptome digestive.[3,18]

Jurnalul alimentar poate fi personalizat pentru a include și alte informații utile în practica clinică, precum răspunsul emoțional la alimentație. Durata optimă de colectare a datelor este de aproximativ 3-4 zile, incluzând cel puțin două zile lucrătoare și o zi de weekend, pentru a documenta variabilitatea dietei. Deși această metodă nu se bazează pe memoria pacientului, ea necesită un efort considerabil din partea acestuia și poate deveni obositoare. În plus, pacienții își pot schimba obiceiurile alimentare în timpul înregistrării consumului alimentar. Din aceste două motive, metoda se aplică în special la pacienții motivați și cooperanți. Deși analiza datelor poate fi laborioasă și necesită timp și resurse, precum tabele de compoziție alimentară valide, calculul aportului energetic poate fi efectuat cu precizie de către personalul specializat (medic, dietetician).[3,18]

Raportarea pe 24 de ore (24-hour recall) este o metodă retrospectivă, utilizată frecvent în practica clinică. Pacientul este ghidat printr-un interviu, efectuat de personal specializat, în care i se cere să își amintească toate alimentele și băuturile consumate în ultimele 24 de ore. Se pot solicita și informații despre metoda de preparare, mărimea porțiilor, ingrediente specifice, momentul și locul meselor sau despre activitățile asociate acestora. Pentru a crește acuratețea informațiilor oferite de pacient și pentru a diminua erorile de memorie, interviul este structurat în mai multe etape ce trebuie parcurse: listarea rapidă a alimentelor și băuturilor consumate, urmată de descrierea detaliată a fiecărui aliment, listarea alimentelor uitate și, în final, recapitularea completă. Estimarea porțiilor se face utilizând modele alimentare, imagini sau unități uzuale de măsură (cană, lingură, farfurie). Ideal, această metodă de anchetă alimentară nu trebuie anunțată anterior, pentru a evita modificarea comportamentului alimentar de către pacient.[3,18]

Metoda este rapidă și necesită un efort mic din partea pacientului. Este recomandată în special persoanelor cu un nivel scăzut de motivație sau în cazurile în care celelalte metode sunt prea complexe. Deseori, trebuie repetată și în alte ocazii pentru a vedea variația zilnică a aportului caloric, inclusiv în weekend. Deși se bazează pe memoria și sinceritatea pacientului, informațiile precise oferite de acesta pot permite personalului specializat (medic, dietetician) să calculeze exact aportul energetic.[3,17,18]

Chestionarul de frecvență alimentară este conceput pentru a obține informații mai degrabă despre calitatea dietei decât despre cantitatea nutrienților consumați. Este o metodă retrospectivă utilizată pentru a obține o imagine de ansamblu asupra tipurilor de alimente și băuturi consumate într-o perioadă extinsă de timp (1 lună, 6 luni, 12 luni).[3] Pacientul completează un chestionar în care precizează cât de frecvent consumă anumite categorii de alimente (de la „niciodată” la „de mai multe ori pe zi”). Chestionarele pot varia ca lungime și complexitate, de la un număr redus de întrebări, până la liste extinse cu 200 de articole alimentare.[3,18] Această metodă oferă informații importante despre calitatea și varietatea dietei și identifică anumite tipare alimentare.

Chiar dacă metoda este rapidă, ea necesită un efort cognitiv considerabil din partea pacientului și poate duce la erori de memorie. Unele chestionare omit grupe de alimente importante, iar, pentru ca rezultatele să fie relevante, chestionarul trebuie adaptat persoanei evaluate. Această metodă oferă puține informații despre cantitatea alimentelor și, în general, este recomandată pentru evaluarea calității dietei pe termen lung.[3,17,18]

Chestionarul pe grupe de alimente este o metodă de evaluare a dietei care presupune prezentarea unor imagini cu grupe de alimente, iar pacientul trebuie să răspundă dacă a consumat sau băut ceva din acele grupe, în ziua anterioară.[17]

Calculul caloriilor este o metodă utilizată în special în spitale și în centrele de îngrijire. Personalul medical evaluează alimentația pacientului, estimând procentual consumul pacientului din porția oferită de spital sau de centrul de îngrijire. Consultând baza de date nutrițională a meselor, acest

procent oferă o imagine obiectivă asupra aportului caloric și de macronutrienți. Se utilizează mai ales în cazul pacienților cu motivație scăzută sau cu dificultăți de comunicare sau de înțelegere. Prin urmare, nu necesită efort din partea pacientului, dar nu reflectă obiceiurile și preferințele alimentare reale ale acestuia.[3]

45.1.5. Analiza elementelor de mediu

Mediul în care trăiește o persoană îi influențează starea de nutriție. Factorii de mediu, precum statusul economic, nivelul de educație, convingerile religioase, accesibilitatea la alimente sănătoase și sprijinul social contribuie la modelarea alegerilor și comportamentelor alimentare. Identificarea acestor elemente ajută la înțelegerea barierelor care limitează adoptarea unui de stil de viață echilibrat. Astfel, evaluarea nutrițională nu trebuie să se rezume doar la analizarea aportului alimentar, ci să includă și înțelegerea contextului în care acesta de produce.[1,15]

45.1.6. Evaluarea funcționalității

Evaluarea funcționalității și a mobilității este importantă, deoarece pierderea acestora afectează capacitatea de a desfășura activitățile zilnice, inclusiv cele legate de alimentație. Se urmărește în ce măsură pacientul se poate deplasa, hrăni sau hidrata fără ajutor. Se poate evalua forța musculară a membrelor, aceasta oferind informații despre gradul de independență în activitățile zilnice. Colaborarea interdisciplinară, în special cu terapeuții în reabilitare, facilitează identificarea strategiilor prin care dieta și activitatea fizică pot susține recuperarea și menținerea funcționalității.[1,3]

Bibliografie:

1. Kesari A, Noel JY. Nutritional Assessment. [Updated 2023 Apr 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580496/.
2. Mueller C, Compher C, Ellen DM. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines. Nutrition Screening, Assessment, and Intervention in Adults. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2011 Jan 11; 35(1):16–24. doi: 10.1177/0148607110389335.
3. Raymond J, Morrow K. Krause and Mahan's food and the nutrition care process. 16th edition. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2023.
4. Serón-Arbeloa C, Labarta-Monzón L, Puzo-Foncillas J, et al. Malnutrition Screening and Assessment. Nutrients. 2022 Jun 9; 14(12):2392. doi: 10.3390/nu14122392.
5. Hummell AC, Cummings M. Role of the nutrition-focused physical examination in identifying malnutrition and its effectiveness. Nutrition in Clinical Practice. 2022 Feb 9; 37(1):41–9.
6. Gropper SS SJCTP. Advanced Nutrition and Human Metabolism. 7th ed. Boston, MA: Cengage Learning; 2018.
7. Organization WH. Obesity and overweight [Internet]. 2024. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight.
8. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2013 Jan 2; 309(1):71–82.
9. International Diabetes Federation. IDF worldwide definition of the metabolic syndrome [Internet]. 2006 [cited 2025 Jul 2]. Available from: https://idf.org/media/uploads/2023/05/attachments-30.pdf.
10. de Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. Eur Heart J. 2007 Mar 23; 28(7):850–6.

11. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. Nat Rev Endocrinol. 2020 Mar 4; 16(3):177–89.
12. DeLegge MH, Drake LM. Nutritional Assessment. Gastroenterol Clin North Am. 2007 Mar; 36(1):1–22.
13. Allison SPA, Raffaella Austin P. Basics in Clinical Nutrition. 4th edition. Lubos Sobotka, editor. Prague: Galen; 2019.
14. Smith S, Madden AM. Body composition and functional assessment of nutritional status in adults: a narrative review of imaging, impedance, strength and functional techniques. J Hum Nutr Diet. 2016 Dec; 29(6):714–32.
15. Nutritional Assessment | BAPEN [Internet]. [cited 2025 Jun 21]. Available from: https://www.bapen.org.uk/education/nutrition-support/assessment-planning/nutritional-assessment/.
16. Bowen C. Fundamentals of Nursing [Internet]. Houston; 2024 [cited 2025 Jun 21]. Available from: https://openstax.org/details/books/fundamentals-nursing.
17. Food and Nutrition Technical Assistance III Project (FANTA). Nutrition Assessment, Counseling, and Support (NACS): A User's Guide – Module 2: Nutrition Assessment and Classification, Version 2. Washington, DC; 2016.
18. Dao MC, Subar AF, Warthon-Medina M, et al. Dietary assessment toolkits: an overview. Public Health Nutr. 2019 Mar 15; 22(3):404–18.

Capitolul 45.2. Alimentația sănătoasă

Deiana Roman

O alimentație sănătoasă este definită prin capacitatea ei de a furniza organismului energia necesară pentru creșterea sau menținerea integrității funcționale a unui individ de o anumită vârstă, gen, greutate, înălțime și nivel de activitate fizică (componenta cantitativă), precum și prin capacitatea acesteia de a furniza acelui organism proporția adecvată de macro- și micronutrienți din surse corespunzătoare (componenta calitativă).

În prezent, greutatea corporală reprezintă unul dintre cei mai utilizați indicatori ai unui aport energetic adecvat, deoarece aceasta suferă modificări în timp dacă aportul este prea mic (scădere ponderală) sau prea mare (câștig ponderal). Deși un indicator util în ceea ce privește componenta cantitativă a aportului alimentar, greutatea corporală nu poate oferi informații în ceea ce privește aportul adecvat de macro- și micronutrienți. În plus față de greutatea corporală, o importanță deosebită trebuie acordată compoziției corporale, două persoane cu aceeași greutate, dar cu o compoziție corporală diferită au consumuri energetice diferite și necesită aporturi energetice diferite.

Organismul uman utilizează energie pentru consumul energetic bazal (rata metabolică bazală = RMB), pentru efectul termic al alimentelor (ETA) și pentru activitatea fizică. Aceste trei procese însumează consumul energetic total al unei persoane într-o zi. În absența activității fizice și a solicitării mintale, necesarul energetic al organismului este echivalent cu RMB.

45.2.1. Rata metabolică bazală (RMB)

Rata metabolică bazală (RMB) reprezintă cantitatea de energie utilizată de organism în absența activității fizice și a solicitării mintale, pentru menținerea funcțiilor fiziologice (respirația, circulația, sinteza de compuși organici, transportul transmembranar al ionilor etc.), activitatea sistemului nervos central și menținerea constantă a temperaturii corporale (nu include termogeneza, activitatea fizică sau altă cheltuială energetică).

Pentru măsurarea cu acuratețe a RMB, trebuie îndeplinite o serie de cerințe: pacientul trebuie să fie în repaus, în stare de veghe, după un post alimentar și lichidian de 10-12 ore (în acest interval se interzice și consumul de nicotină) și un post proteic de 24 de ore, într-un mediu cu temperatură de confort stabilă, pentru prevenirea activării mecanismelor fiziologice de generare a căldurii. Această metodă de măsurare este extrem de laborioasă, ca urmare nu se folosește în practică, fiind înlocuită de estimarea RMB pornind de la diverși parametri ai organismului.

Factorii care influențează RMB sunt reprezentați de compoziția corporală, înălțime, vârstă, gen, status hormonal, temperatură corporală, dar și de serie de alți factori precum cei de mediu, patologii asociate și consumul habitual al unor substanțe precum nicotina.

Compoziția corporală. Masa corporală slabă (MCS) este un țesut metabolic activ, reprezentând principalul determinant al RMB și este responsabilă pentru 80% din variabilitatea acesteia. Organele cu activitate metabolică crescută precum creierul, cordul, rinichii și ficatul contribuie semnificativ la RMB.[1]

Înălțimea. Înălțimea influențează RMB, persoanele mai înalte prezentând un consum energetic mai mare datorită suprafeței corporale crescute.[2]

Vârsta. RMB este direct influențată de MCS, atingând valori maximale în primii ani de viață și scăzând treptat odată cu înaintarea în vârstă. Această scădere este de 1-2% per kilogram per decadă de vârstă, însă un stil de viață activ poate atenua acest declin.[3]

Genul. Femeile au RMB mai scăzută cu 5-10% comparativ cu bărbații de aceeași vârstă, greutate și înălțime, ca urmare a proporției mai crescute a țesutului adipos (inactiv din punctul de vedere

al consumului energetic) și mai scăzute a MCS.[4] Diferențele de compoziție corporală între cele două genuri se diminuează odată cu înaintarea în vârstă.[5]

Statusul hormonal. La persoanele de gen feminin, în mod fiziologic, au loc variații ale RMB în diferitele faze ale ciclului menstrual, existând o creștere a acestuia în faza luteală,[6] iar în timpul unei sarcini RMB crește cu aproximativ 20%.[7] Fluctuațiile nivelurilor hormonale din anumite patologii precum hipo- sau hipertiroidismul influențează RMB în sensul scăderii sau, respectiv, creșterii acestuia.[8,9]

Temperatura corporală. Febra crește RMB cu 13% pentru fiecare grad peste 37°C.

Alți factori:

- consumul de cofeină poate crește RMB cu 7-15%, în funcție de cantitatea ingerată și de genul persoanei;
- consumul de nicotină poate crește RMB cu 3-6%
- consumul de alcool poate crește RMB cu 9%;[10]
- condițiile de stres sau boală pot crește sau scădea consumul energetic, în funcție de contextul clinic;
- prezența obezității duce la un consum energetic mai crescut datorat creșterii, într-o oarecare măsură, a masei musculare, prezenței steatozei hepatice și creșterii greutății corporale totale;[11-13]
- postul prelungit sau dietele restrictive pe perioade îndelungate duc la scăderea RMB.[14]

45.2.2. Formule de calcul estimativ al RMB

Există mai multe formule de calcul estimativ al RMB. Le vom prezenta pe cele mai des utilizate.

Formula Harris-Benedict este considerată una dintre formulele de referință pentru estimarea RMB a populației europene.[15]

- Femei: RMB = 655,1 + 9,56 × G (kg) + 1,85 × Î (cm) – 4,68 × V (ani)
- Bărbați: RMB = 66,47 + 13,75 × G (kg) + (5,00 × Î (cm) – 6,76 × V (ani)

Unde: G = greutatea; Î = înălțimea; V= vârsta

Formula Mifflin St. Jeor este considerată, în prezent, cea mai precisă formulă pentru estimarea RMB la adulți,[7-9] utilizarea ei fiind recomandată de către Societatea Americană de Nutriție Parenterală și Enterală (ASPEN = American Society for Parenteral and Enteral Nutrition) și Academia de Nutriție și Dietetică (AND = Academy of Nutrition and Dietetics).[16] Limitarea acestei formule de calcul este reprezentată de faptul că nu ia în considerare compoziția corporală (diferența dintre masa slabă și țesutul adipos).[17]

- Femei: RMB = 10 × G(kg) + 6,25 × Î (cm) − 5 × V (ani) – 161
- Bărbați: RMB = 10 × G(kg) + 6,25 × Î (cm) − 5 × V (ani) + 5

Unde: G= greutatea; Î = înălțimea; V= vârsta

Există și alte formule, dar mai rar folosite în context clinic, precum: formula Owen (utilizată pentru estimări rapide, când se cunoaște doar greutatea; are o acuratețe redusă din cauza lipsa vârstei sau a înălțimii), formula Katch-McArdle, formula Stein-Long sau alte formule simplificate.[15,18,19]

45.2.3. Greutatea ideală (Gi)

Gi este greutatea asociată cu cel mai mic risc de mortalitate, pentru o anumită înălțime și un anumit gen.[20]

Gi se poate calcula cu ajutorul a mai multor formule, cele mai utilizate fiind prezentate în cele ce urmează:

1. Formula lui Broca[21]

- Femei: Gi= Î (cm) – 105
- Bărbați: Gi= Î (cm) – 100
  Unde: Gi = greutatea ideală; Î = înălțimea

2. Formula lui Lorentz[22]

- Femei: Gi = Î (cm) -100 – [Î (cm)-150] /2
- Bărbați: Gi = Î (cm) -100 – [Î (cm)-150] /4
  Unde: Gi = greutatea ideală; Î = înălțimea

3. Formula lui Lemmens[23] se referă la determinarea Gi corespunzătoare unui indice de masa corporală (IMC) de 22 kg/m^2.

- Gi = 22 x Î^2 (m)
  Unde: Gi = greutatea ideală; Î = înălțimea

45.2.4. Efectul termic al alimentelor (ETA)

Acesta reprezintă creșterea tranzitorie a necesarului energetic pentru consumul, digestia și absorbția alimentelor.[4,24] El contribuie cu cel mult 10% la necesarul energetic total[14,24] și cuprinde două componente: cea obligatorie (necesară pentru procesarea biochimică a nutrienților) și cea adaptativă (indusă de activarea sistemului nervos simpatic).[14,25]

Variabilitatea ETA depinde de: mărimea porțiilor consumate și de conținutul lor în macronutrienți, cheltuiala energetică fiind mai crescută pentru proteine comparativ cu lipidele.[26] Efectul ETA este mai marcat imediat după mâncare și scade la 30-90 de minute postprandial.[27] La prelungirea ETA contribuie: alimentele picante, capsaicina, cofeina, ceaiul verde sau alb, nutriția enterală intermitentă și nutriția parenterală.[14,27]

45.2.5. Termogeneza indusă de activitatea fizică (TAF)

Suplimentar consumului energetic bazal și termogenezei induse de alimentație, a treia componentă a consumului energetic total este TAF, care cuprinde:[28]

- exercițiile fizice (activitate de tip fitness sau sportivă);
- activitățile cotidiene.

TAF reprezintă componenta cu cea mai mare variabilitate interindividuală din cadrul consumului energetic.[28]

Recomandările Autorității Europene pentru Siguranță Alimentară (European Food Safety Autority = EFSA) în ceea ce privește necesarul energetic pe grupe de vârstă pentru o persoană normoponderală sănătoasă diferă în funcție de vârstă, gen și nivelul de activitate fizică zilnică (Tabelul 45.2.1) (vezi capitolul 45.4 pentru detalii privind activitatea fizică).

Tabelul 45.2.1. Necesarul energetic zilnic al adultului în funcție de vârstă și de nivelul de activitate fizică[29]

Vârstă (ani)	**Necesarul uzual* (kcal/zi)**							
	NAF = 1,4 Sedentarism		**NAF = 1,6 Activitate fizică medie**		**NAF = 1,8 Activitate fizică moderată**		**NAF = 2,0 Activitate fizică intensă**	
	B	**F**	**B**	**F**	**B**	**F**	**B**	**F**
18-29	2340	1887	2675	2150	3010	2410	3340	2675
30-39	2270	1815	2580	2077	2915	2340	3225	2580
40-49	2221	1790	2555	2053	2866	2317	3200	2555
50-59	2200	1790	2507	2030	2842	2300	3150	2555
60-69	2000	1625	2292	1838	2603	2100	2870	2317
70-79	1970	1625	2270	1800	2555	2077	2842	2300

Legendă: B = bărbați; F = femei; NAF = nivel de activitate fizică
*pentru o persoană sănătoasă, cu o greutate stabilă ce se înscrie în intervalul de normopondere (indice de masă corporală = 22 kg/m^2)

45.2.6. Stabilirea recomandărilor de dietă

Odată calculată RMB a unei persoane, pentru a îi putea stabili necesarul energetic, trebuie evaluată starea de nutriție a persoanei respective, în funcție de diverși indici antropometrici (IMC, circumferință abdominală, compoziție corporală etc., vezi capitol 45.1.) și de contextul clinic.

Următorul pas în vederea asigurării unei alimentații sănătoase (consecutiv stabilirii necesarului caloric) îl reprezintă stabilirea componentei calitative, respectiv aportul de macro- și micronutrienți (vezi capitolul 44.). Aportul zilnic recomandat de macronutrienți pentru alimentația sănătoasă a unui adult se regăsește în Tabelul 45.2.2.

Tabelul 45.2.2. Aportul zilnic recomandat de macronutrienți la adultul sănătos[26]

Glucide	**Proteine**	**Lipide**	**Acid linoleic**	**Acid α-linoleic**	**EPA + DHA**	**Fibre**	**Apă**
45-60% din necesarul energetic zilnic	10-35% din necesarul energetic zilnic	20-35% din necesarul energetic zilnic	5-10% din necesarul energetic zilnic	0,6-1,2% din necesarul energetic zilnic	250 mg/zi	20 g/ 1000 kcal/zi	1-1,5 ml/ kcal/zi
EPA = acid eicosapentaenoic, DHA = acid docosahexaenoic							

Pentru a alcătui o dietă sănătoasă, este necesar să avem în vedere și repartiția echilibrată a nutrienților pe mese și a meselor pe parcursul unei zile, adaptat persoanei din punctul de vedere al particularităților culturale, religioase, preferințelor alimentare, stilului de viață (program de muncă, activitate fizică desfășurată), perioadei din viață în care se află (vezi capitolul 45.3) și, nu în ultimul rând, statusului ponderal și scopului pe care îl urmărim împreună cu pacientul (menținere, scădere sau creștere în greutate).

IMC reprezintă una dintre cele mai accesibile metode de evaluare a statusului ponderal, deși trebuie menționată limitarea acestuia în ceea ce privește datele despre compoziția corporală a persoanei sau particularitățile statusului ei fiziologic (precum sarcina sau hipertrofia musculară). IMC se calculează după formula:

IMC = Greutatea (kg) / Înălțimea^2 (m^2)

În tabelul 45.2.3. este redată clasificarea statusului ponderal în funcție de IMC.

Tabelul 45.2.3. Clasificarea statusului ponderal în funcție de IMC[30]

Categoria	**IMC (kg/m^2)**
Subpondere	<18,5 kg/m^2
Ușoară	17-18,49 kg/m^2
Moderată	16-16,99 kg/m^2
Severă	<16 kg/m^2
Normopondere	18,5-24,9 kg/m^2
Suprapondere	25-29,9 kg/m^2
Obezitate	≥30 kg/m^2
Grad I	30-34,9 kg/m^2
Grad II	35-39,9 kg/m^2
Grad III (obezitate severă)	≥40 kg/m^2

În funcție de statusul ponderal, se va ajusta aportul caloric astfel încât persoana să ajungă în categoria de normopondere, asigurând o bună calitate a vieții și scăderea riscului de a dezvolta afecțiuni pe termen mediu și lung. În cazul unei persoane cu suprapondere sau obezitate se va face o restricție

calorică controlată, respectând RMB, iar pentru o persoană cu subpondere se va suplimenta ația calorică.

Sumarizând, ca recomandări generale, o alimentație sănătoasă și echilibrată trebuie să includă:

- fructe, legume, leguminoase (de ex. fasole, linte), oleaginoase, cereale integrale (în detrimentul celor rafinate);[31]
- mai puțin de 10% din aportul energetic zilnic care să provină din glucide simple (zaharuri adăugate în alimente sau băuturi de către producători, bucătari sau consumatori, zaharuri prezente în mod natural în miere, siropuri, sucuri de fructe sau concentrate de suc);[32]
- mai puțin de 30% din aportul energetic zilnic care să provină din lipide. Lipidele nesaturate (din pește, avocado, oleaginoase, ulei de măsline și alte uleiurile vegetale) reprezintă sursele preferate de lipide alimentare în detrimentul lipidelor saturate (din carne cu un conținut ridicat de grăsime, unt, ulei de cocos și de palmier, smântână, brânzeturi, untură). Lipidele polinesaturate trans trebuie evitate, în special cele provenite din produsele industriale (margarină, alimente coapte și prăjite, gustări și alimente preambalate precum pizza, biscuiți, gogoși etc.). Este recomandat ca <10% din aportul energetic zilnic să provină din acizi grași saturați și <1% din acizi grași polinesaturați trans;[33]
- circa 5-6 g de sare (echivalentul unei lingurițe) pe zi; sarea ar trebui să fie iodată.[34]

În ceea ce privește regulile de comportament alimentar, se recomandă:

- menținerea unui interval interprandial de cel puțin 3-4 ore pentru a permite revenirea valorilor insulinemiei la normal;
- evitarea gătirii alimentelor prin prăjire, optând pentru prepararea la abur, înăbușire sau fierbere;
- limitarea consumului de alimente prăjite în baie de ulei, coapte sau preambalate (biscuiți, gogoși, vafe etc.);
- utilizarea judicioasă a condimentelor care conțin cantități crescute de sare (sos de soia, sos de pește, vegeta, cuburi pentru supă), limitarea consumului de alimente preambalate sărate (semințe sărate, arahide prăjite și sărate, chipsuri);
- evitarea consumului de alimente cu conținut crescut de zahăr (bomboane, prăjituri, băuturi îndulcite, sucuri, băuturi pe bază de cafea îndulcite, siropuri etc.);
- respectarea modelului de „farfurie sănătoasă”: într-o farfurie cu diametrul de 21 cm, ½ trebuie să fie vegetale neamidonoase, ¼ alimente cu glucide complexe (cartofi, orez, paste, leguminoase etc.) și ¼ proteine slabe.

Bibliografie:

1. Faizan U, Rouster AS. Nutrition and Hydration Requirements In Children and Adults. [Internet]. 2023 [cited 2025 Jul 15]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562207/.
2. Kumagai M, Yahagi N. Encyclopedia of Behavioral Medicine. In: Gellman MD, Turner JR, editors. New York: Springer; 2013. p. 176–177.
3. Gerrior S, Juan W, Basiotis P. An easy approach to calculating estimated energy requirements. Prev Chronic Dis. 2006 Sep 15; PMID: 16978504; PMCID: PMC1784117.
4. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Food and Nutrition Board; Committee on the Dietary Reference Intakes for Energy. Dietary Reference Intakes for Energy. Washington (DC): National Academies Press (US); 2023.
5. Douglas CC, Lawrence JC, Bush NC, et al. Ability of the Harris Benedict formula to predict energy requirements differs with weight history and ethnicity. Nutr Res. 2007 Apr 10; 27:194. doi:10.1016/J.NUTRES.2007.01.016.

6. Tan NFMX, Tham KW, Ho CKE, Ng CLW. Resting metabolic rate in healthy Singaporeans: Performance of the Harris-Benedict equation and a new predictive model. Proceedings of Singapore Healthcare. 2023 Feb 11; 32. doi:10.1177/20101058231156628.
7. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, et al. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. Am J Clin Nutr. 1990 Feb 1; 51(2):241–7. doi:10.1093/ajcn/51.2.241.
8. Stubelj M, Teraž K, Poklar Vatovec T. Predicting Equations and Resting Energy Expenditure Changes in Overweight Adults. Zdr Varst. 2019 Dec 13; 59(1):33–41. doi:10.2478/sjph-2020-0005.
9. Frankenfield D, Roth-Yousey L, Compher C. Comparison of predictive equations for resting metabolic rate in healthy nonobese and obese adults: a systematic review. J Am Diet Assoc. 2005 May 1; 105(5):775–89. doi:10.1016/j.jada.2005.02.005.
10. Compher C, Frankenfield D, Keim N, Roth-Yousey L. Evidence Analysis Working Group. Best practice methods to apply to measurement of resting metabolic rate in adults: a systematic review. J Am Diet Assoc. 2006 Jun 1; 106(6):881–903. doi:10.1016/j.jada.2006.02.009.
11. Oshakbayev K, Durmanova A, Nabiyev A, et al. Overweight effects on metabolic rate, time perception, diseases, aging, and lifespan: A systematic review with meta-regression analysis. Transl Med Aging. 2024 Dec 20; 9:15–24. doi:10.1016/J.TMA.2024.12.001.
12. Rachakonda VP, DeLany JP, Kershaw EE, Behari J. Impact of Hepatic Steatosis on Resting Metabolic Rate and Metabolic Adaptation in Response to Intentional Weight Loss. Hepatol Commun. 2019 Aug 21; 3(10):1347–55. doi: 10.1002/hep4.1414.
13. Wang Z, Ying Z, Bosy-Westphal A, et al. Evaluation of specific metabolic rates of major organs and tissues: comparison between nonobese and obese women. Obesity (Silver Spring). 2012 Jan 1; 20(1):95–100. doi: 10.1038/oby.2011.256.
14. Raymond J, Morrow K. Krause and Mahan's food and the nutrition care process. 16th edition. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2023.
15. Owen OE, Holup JL, D'Alessio DA, et al. A reappraisal of the caloric requirements of men. Am J Clin Nutr. 1987 Dec 1; 46(6):875–85. doi:10.1093/ajcn/46.6.875.
16. Turon-Findley MP, LaRose E, MacEachern K and Pash E. The ASPEN Adult Nutrition Support Core Curriculum. In: Mueller CM, editor. Silver Spring: ASPEN Publishing; 2017. p. 715–716.
17. Müller MJ, Lagerpusch M, Enderle J, et al. Beyond the body mass index: tracking body composition in the pathogenesis of obesity and the metabolic syndrome. Obes Rev. 2012 Oct 29; 13 Suppl 2:6–13. doi:10.1111/j.1467-789X.2012.01033.x.
18. Owen OE, Kavle E, Owen RS, et al. A reappraisal of caloric requirements in healthy women. Am J Clin Nutr. 1986 Jul 1; 44(1):1–19. doi:10.1093/ajcn/44.1.1.
19. Molina-Luque R, Carrasco-Marín F, Márquez-Urrizola C, et al. Accuracy of the Resting Energy Expenditure Estimation Equations for Healthy Women. Nutrients. 2021 Jan 24; 13(2):345. doi: 10.3390/nu13020345.
20. Chichester S, Holmes TM, Hubbard J. Ideal body weight: A commentary. Clin Nutr ESPEN. 2021 Oct 11; 46:246–50. doi:10.1016/j.clnesp.2021.09.746.
21. Laurent I, Astère M, Paul B, et al. The use of Broca index to assess cut- off points for overweight in adults: A short review. Rev Endocr Metab Disord. 2020 Dec 1; 21(4):521–6. doi:10.1007/s11154-020-09566-5.
22. Nahler G. Dictionary of Pharmaceutical Medicine. Vienna: Springer; 2009.
23. Lemmens HJ, Brodsky JB, Bernstein DP. Estimating ideal body weight--a new formula. Obes Surg. 2005 Aug 1; 15(7):1082–108. doi:10.1381/0960892054621350.
24. Calcagno M, Kahleova H, Alwarith J, et al. The Thermic Effect of Food: A Review. J Am Coll Nutr. 2019 Apr 25; 38(6):547–51. doi:10.1080/07315724.2018.1552544.

25. Tappy L. Thermic effect of food and sympathetic nervous system activity in humans. Reprod Nutr Dev. 1996 May 28; 36(4):391–7. doi:10.1051/rnd:19960405.
26. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M, Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine, The National Academies. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. J Am Diet Assoc. 2002 Nov 1; 102(11):1621–30. doi:10.1016/s0002-8223(02)90346-9.
27. Tentolouris N, Pavlatos S, Kokkinos A, et al. Diet-induced thermogenesis and substrate oxidation are not different between lean and obese women after two different isocaloric meals, one rich in protein and one rich in fat. Metabolism. 2008 Mar; 57:313–20. doi: 10.1016/j.metabol.2007.10.004.
28. Levine JA. Nonexercise activity thermogenesis (NEAT): environment and biology. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004 May 1; 286(5):E675–E685. doi:10.1152/ajpendo.00562.2003.
29. European Food Safety Authority. Dietary Reference Values for nutrients Summary report [Internet]. 2017 [cited 2025 Jul 14]. Available from https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/sp.efsa.2017.e15121https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/sp.efsa.2017.e15121.
30. Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile and Cut Off Points [Internet]. 2025 [cited Jul 16]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541070/.
31. WHO and FAO. Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases (report of a joint WHO and FAO expert consulation) [Internet]. 2002 [cited 2025 Jul 13]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14972063/.
32. Te Morenga LA, Howatson AJ, Jones RM, Mann J. Dietary sugars and cardiometabolic risk: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of the effects on blood pressure and lipids. Am J Clin Nutr. 2014 May 7; 100(1):65–79. doi:10.3945/ajcn.113.081521.
33. Burlingame B, Nishida C, Uauy R, Weisell R. Fats and fatty acids in human nutrition: introduction. Ann Nutr Metab. 2009 Sep 15; 55(1-3):5–7. doi:10.1159/000228993.
34. Mente A, O'Donnell M, Yusuf S. Sodium Intake and Health: What Should We Recommend Based on the Current Evidence? Nutrients. 2021 Sep 16; 13(9):3232. doi: 10.3390/nu13093232.

Capitolul 45.3. Nutriția în diferite perioade ale vieții

Deiana Roman

45.3.1. Nutriția în perioada de sarcină

Un status nutrițional optim pe perioada sarcinii începe, în fapt, înainte de momentul concepției. Atât placenta, cât și fătul trebuie să primească toți nutrienții necesari de la mamă pentru a asigura o creștere și o dezvoltare armonioasă a produsului de concepție. Deși există convingerea că fătul își asigură necesarul nutrițional de la mamă, deficitele nutriționale în sarcină pot duce la nașteri premature și complicații. După naștere, un aport nutrițional optim al mamei pe perioada alăptării oferă bazele unei dezvoltări normale și sănătoase a nou-născutului.

Un aport nutrițional optim din punct de vedere calitativ și cantitativ asigură buna dezvoltare a embrionului, fătului și nou-născutului, asigurând sănătatea generațiilor viitoare. În contrast, deficitele nutriționale apărute în aceste perioade cruciale, fie ele de ordin cantitativ sau calitativ, pot reprezenta o explicație pentru afecțiunile emergente la vârsta adultă, acest concept purtând denumirea de „origine fetală a bolii”.[1]

În sarcină, metabolizarea macronutrienților suferă modificări în funcție de statusul ponderal al femeii (Tabelul 45.3.1.).

Tabelul 45.3.1. Modificări ale metabolismului pe parcursul sarcinii la femeile cu normopondere și la cele cu obezitate[2]

Componentă	Normopondere	Obezitate
Distribuția țesutului adipos asociat cu creșterea ponderală din sarcină	Țesutul adipos dobândit se acumulează preponderent central, la nivel atât subcutanat, cât și perivisceral. Acumulările periviscerale pot crește odată cu evoluția sarcinii.	Localizarea este similară, cantitatea acumulată poate fi mai scăzută.
Metabolismul lipidic	Apare o hiperlipidemie marcată.	Apare o hiperlipidemie extrem de marcată.
Metabolismul aminoacizilor	Se observă o creștere a sintezei proteice, cu 15% (în al doilea trimestru) și cu 35% (în al treilea trimestru).	Nu există date suficiente, cele existente sugerează că răspunsul anabolic este deficitar.
Metabolismul glucidic, insulinorezistența	În prima parte a sarcinii se observă valori mai scăzute ale glicemiei à jeun, o mai bună toleranță la glucoză și creșterea sensibilității la insulină, iar în a doua parte a sarcinii (aproximativ din săptămâna 16 de sarcină) scade progresiv sensibilitatea la insulină, cu până la 50-70%.	Insulinorezistența este mai marcată decât la femeile însărcinate normoponderale, crescând concomitent nivelul seric al tuturor macronutrienților.

Este necesar un aport energetic suplimentar în timpul sarcinii, întrucât se estimează o creștere a ratei metabolismului bazal cu 15% pe parcursul unei sarcini unice, cu o variabilitate crescută interpersonală, în special în al treilea trimestru de sarcină. Recomandările Colegiului American de Obstetrică și Ginecologie (American College of Obstetricians and Gynecologists = ACOG) încurajează suplimentarea aportului energetic cu 340 kcal/zi, pe parcursul celui de-al doilea trimestru, și cu 452 kcal/zi, pe parcursul celui de-al treilea trimestru.[3] Pentru sănătatea mamei și a copilului, Autoritatea Europeană pentru Siguranță Alimentară (European Food Safety Authority = EFSA) estimează că un

câștig ponderal de 12 kg în sarcină este optim. În această situație, recomandările privind suplimentarea aportului energetic sunt de 70 kcal/zi, în primul trimestru de sarcină, 260 kcal/zi, în cel de-al doilea, și 500 kcal/zi, în cel de-al treilea.[4] Aceste estimări au utilitate practică limitată din cauza elementelor antemenționate, motiv pentru care este mai utilă modificarea aportului alimentar în așa manieră încât să se respecte recomandările de câștig ponderal (Tabelul 45.3.2.).

Tabelul 45.3.2. Recomandările de câștig ponderal în sarcină[5]

Categorie de greutate înainte de sarcină	**Câștig ponderal total în sarcină unică**	**Rata câștigului ponderal pe săptămână în trimestrele 2 și 3 de sarcină unică**	**Câștig ponderal total în sarcină gemelară**
Subpondere IMC <18,5 kg/m^2	12,5-18 kg	0,51 kg	Date insuficiente
Normopondere IMC = 18,5-24,9 kg/m^2	11,5-16 kg	0,42 kg	17-25 kg
Suprapondere IMC = 25-29,9 kg/m^2	7-11,5 kg	0,28 kg	14-23 kg
Obezitate IMC ≥30 kg/m^2	5-9 kg	0,22	11-19 kg
IMC = indice de masă corporală			

Exercițiul fizic reprezintă un instrument deosebit de util în asigurarea stării de sănătate și menținerea sub control a greutății în sarcină. Paradoxal, odată cu evoluția sarcinii, femeile tind să reducă dramatic nivelul de activitate fizică, atât la locul de muncă, cât și în timpul liber. ACOG recomandă cel puțin 20-30 de minute de activitate fizică de intensitate moderată zilnic sau cel puțin în majoritatea zilelor, dacă nu există contraindicații sau situații speciale care să contraindice acest lucru.[6]

Proteine. Aportul suplimentar de proteine este necesar pentru susținerea sintezei tisulare materne și fetale. Necesarul proteic va crește pe parcursul evoluției sarcinii și va atinge valoarea maximă în trimestrul al treilea. Studii recente arată că aportul optim de proteine este de 1,2 g/kg corp/zi, la 16 săptămâni de sarcină, și de 1,56 g/kg corp/zi, la 36 de săptămâni, însă este nevoie de date suplimentare pentru confirmare.[7] Recomandările privind aportul de proteine în sarcină se regăsesc în tabelul 45.3.3.

Tabelul 45.3.3. Recomandări privind aportul de proteine în sarcină[8]

Aport zilnic recomandat	**Înainte de sarcină**	**Trimestrul 1**	**Trimestrul 2**	**Trimestrul 3**
EFSA, 2017	10-35% din necesarul energetic zilnic	Cantitatea dinainte de sarcină + 1 g/zi	Cantitatea dinainte de sarcină + 9 g/zi	Cantitatea dinainte de sarcină + 28 g/zi
OMS, 2007	0,83 g/kgc*/zi	Cantitatea dinainte de sarcină + 0,7 g/zi	Cantitatea dinainte de sarcină + 9,6 g/zi	Cantitatea dinainte de sarcină + 31,2 g/zi
IOM, 2006	0,8 g/kgc*/zi	0,8 g/kgc*/zi	1,1 g/kgc*/zi începând cu a doua jumătate a sarcinii	1,1 g/kgc*/zi
*kg corp, calculat pentru greutatea ideală				

În tabelul 45.3.4. sunt redate recomandările privind aportul de glucide, lipide, fibre alimentare și apă la femeile însărcinate.

Tabelul 45.3.4. Recomandări privind aportul de glucide, lipide, fibre și apă pentru femeile însărcinate[4]

Glucide	**Lipide**	**Fibre**	**Apă**
45-60% din necesarul energetic zilnic	25-30% din necesarul energetic zilnic	20 g/1000 kcal de aport energetic/zi	2,3 L/zi

Glucide. Necesarul zilnic de glucide crește ușor în sarcină, însă este important să se acorde atenție surselor, preferându-se glucidele complexe provenite din cereale integrale, fructe și legume în favoarea celor simple, a îndulcitorilor și sucurilor (fie ele naturale sau carbogazoase).

Fibre. Consumul zilnic de cereale integrale, de legume cu frunze verzi și fructe proaspete trebuie încurajat în sarcină, deoarece ele nu reprezintă doar o sursă bună de fibre, ci și o sursă de minerale și vitamine. Cantitatea zilnică de fibre, conform recomandărilor, este de 20 g/1000 kcal/zi, atingerea acestui aport fiind utilă în managementul constipației care apare adeseori în timpul sarcinii.

Lipide. Nu există un aport zilnic recomandat de lipide în sarcină, acesta depinzând de câștigul ponderal al femeii și de necesarul ei energetic. În schimb, există recomandări în ceea ce privește aportul de acizi grași esențiali (acid linoleic, acid alfa-linoleic). Aportul total recomandat de acid eicosapentaenoic (EPA) și docosahexaenoic (DHA) este de 250 mg/zi, țintă care poate fi atinsă prin consumul a două porții de pește pe săptămână.

Vitamine și minerale. Toate vitaminele și mineralele considerate esențiale la om sunt necesare pentru a avea un produs de concepție sănătos. În unele cazuri, necesarul este acoperit prin alimentație, însă există vitamine și minerale al căror necesar crește în perioada sarcinii, fiind recomandat un aport suplimentar.

Vitamina B_9 (Acidul folic). Deficitul de acid folic matern este asociat cu o creștere a riscului de pierdere de sarcină, greutate scăzută la naștere și malformații congenitale (în special, spina bifida). Recomandarea este de suplimentare cu 600 micrograme/zi de acid folic în perioada de preconcepție și în sarcină.[4]

Fier. Este extrem de important ca rezervele de fier ale femeii însărcinate să fie adecvate, pentru că un deficit de fier poate determina producție inadecvată de hemoglobină, urmată de compromiterea livrării de oxigen și fier la uter, placentă și făt. Anemia feriprivă maternă este asociată cu greutate scăzută la naștere, naștere prematură, creșterea mortalității neonatale și infantile, iar dacă anemia este severă, complicații asociate nașterii.[9] Anemia feriprivă este, de asemenea, asociată cu o creștere a producției de cortizol la făt și lezarea eritrocitelor fetale prin proces oxidativ.[4] Dacă deficitul de fier este prezent timpuriu în sarcină, pot fi afectate funcțiile cerebrale și dezvoltarea creierului fătului. Aportul zilnic recomandat de fier pentru femeile însărcinate este de 16 mg/zi. Este important de menționat că un deficit de fier afectează și producția de hemoglobină și rezervele de fier ale produsului de concepție, dat fiind faptul că laptele matern conține doar cantități mici de fier, ca urmare, nou-născutul trebuie să posede la naștere depozite de fier suficiente pentru primele luni de viață.

45.3.2. Nutriția în perioada de alăptare

Pentru femeile care îi oferă nou-născutului alimentație exclusiv prin alăptare în primele șase luni după naștere, necesarul energetic crește cu aproximativ 500 kcal/zi față de necesarul femeii de dinainte de sarcină. Nu au fost formulate recomandări pentru femeia la peste șase luni postpartum întrucât lactația variază foarte mult interpersonal și ele depind de aportul energetic al copilului din alimente complementare.[10] Nu se recomandă scăderea aportului alimentar cu scopul pierderii în greutate mai repede de două luni postpartum, iar apoi scăderea în greutate nu ar trebui să fie mai mare de 2,3 kg/lună.[11]

Proteine. În primele 6 luni de alăptare, necesarul proteic este cu 19 g/zi mai mare decât necesarul femeii înainte de sarcină, iar între lunile 6-12 de alăptare, cu 13 g/zi.[10]

Glucide. Recomandările privind aportul de glucide în perioada alăptării nu diferă, intervalul 45-60% din necesarul energetic zilnic fiind potrivit și în această situație.

Lipide. Nu există mențiuni speciale în ceea ce privește aportul de lipide al femeilor care alăptează, însă prioritizarea acizilor grași polinesaturați rămâne crucială pentru starea de sănătate a femeii și dezvoltarea creierului nou-născutului.

Fier. Aportul zilnic recomandat de fier în această perioadă se menține la 16 mg/zi.

Aportul hidric. În alăptare, EFSA recomandă un aport mediu de apă de 2,7 l/zi, personalizat în funcție de aportul energetic, nivelul de activitate și particularitățile femeii.[10]

45.3.3. Nutriția copilului

Deoarece copiii se află într-un proces de creștere și dezvoltare care cuprinde întregul organism, aceștia au nevoie de o cantitate mai mare de hrană nutritivă în raport cu mărimea lor decât adulții. Copiii se pot afla la risc de malnutriție atunci când nu au apetit o perioadă mai îndelungată de timp, dacă mănâncă o selecție limitată de alimente sau dacă mâncarea oferită este săracă în nutrienți.

Necesarul energetic al unui copil sănătos este determinat de rata metabolică bazală, ritmul de creștere și cheltuiala energetică prin activitatea fizică desfășurată. Aportul energetic al copilului trebuie asigurat, însă nu depășit, iar acest aport trebuie să fie suficient pentru ca proteinele să nu fie folosite ca surse de energie (Tabelul 45.3.5).

Tabelul 45.3.5. Necesarul energetic al copiilor[12]

Vârstă	**Necesar**
1-3 ani	80 kcal/kg/zi
4-5 ani	70 kcal/kg/zi
6-8 ani	60-65 kcal/kg/zi
≥9 ani	45 kcal/kg/zi

În tabelul 43.5.6 este redat necesarul macronutrienți, fibre alimentare și apă al copiilor.

Tabelul 45.3.6. Aportul zilnic adecvat de macronutrienți, fibre și apă pe categorii de vârstă[4,11]

Vârstă (ani)	**Glucide (% din necesarul energetic zilnic)**	**Lipide (% din necesarul energetic zilnic)**	**EPA + DHA (mg/zi)**	**Proteine (g/kg corp/zi)**	**Fibre (g/zi)**	**Apa (l/zi)**	
						B	**F**
1-3	45-60	35-40	250	0,9	10	1,3	
4-8		20-35		0,85	15	1,6	
9-13				0,91	18	2,1	1,9
14-17				0,88	20	2,5	2,0
EPA = acid eicsaentaenoic, DHA = cid docosahexaenoic, B = băieți, F = fete							

În ceea ce privește micronutrienții, recomandările referitoare la cantitatea optimă a acestora la diversele vârste se regăsesc în anexa dedicată.

Este important de menționat și că, începând din copilărie, se creează reflexe și obiceiuri alimentare, ca urmare copiii trebuie învățați cu alegerea alimentelor sănătoase în detrimentul celor bogate în energie și sărace în nutrienți (dulciuri, băuturi răcoritoare, fast-food etc.).

Activitatea fizică ar trebui să fie prezentă zilnic în viața copilului, atât sub formă liberă, nestructurată, cât și în cadrul unor activități structurate, luându-se în considerare vârsta și nivelul de dezvoltare ale copilului. Nivelul scăzut de activitate fizică este prezent în rândul a o treime dintre copiii cu vârste cuprinse între 4 și 11 ani, concomitent două treimi din același grup petrecând timp îndelungat în fața ecranelor.[13] Activitatea fizică regulată contribuie la menținerea unei greutăți normale, susține dezvoltarea musculo-scheletală armonioasă, prezintă beneficii cardiovasculare, permite menținerea în limite normale a valorilor profilului lipidic, a tensiunii arteriale și contribuie la sănătatea mintală a copilului.[14]

Recomandările privind activitatea fizică a copilului cu vârste între 6 și 17 ani sunt de minimum 60 de minute de activitate fizică aerobică de intensitate medie sau intensă zilnic. Copiii și adolescenții ar trebui să practice activitate fizică viguroasă și intensă de cel puțin trei ori pe săptămână, incluzând activități care să vizeze întărirea musculaturii și a sistemului osos.[15]

45.3.4. Nutriția la persoanele vârstnice

Conform Organizației Mondiale a Sănătății, vârstnicul se definește ca persoana cu vârsta peste 65 de ani, în țările dezvoltate, sau persoana cu vârsta peste 60 de ani, în țările în curs de dezvoltare, luând în calcul multipli factori sociali, economici și speranța de viață a populației unei țări.[16]

La nivel mondial, în anul 2017, numărul pacienților vârstnici era aproximat ca fiind de 962 de milioane, reprezentând un procent de 13% din totalul populației globale. Predicțiile privind îmbătrânirea populațională la nivel mondial până în anul 2050 estimează o creștere a acestui procent la cel puțin 20%.[17]

Odată cu înaintarea în vârstă, survin o serie de modificări ale întregului organism care au consecințe la nivelul tractului gastro-intestinal:

- Ale sistemului nervos: scăderea vitezei de conducere neuronală către tractul gastro-intestinal, diminuarea senzației de foame;
- Ale cavității bucale: reducerea sensibilității gustative, modificări de dentiție, scăderea fluxului salivar;
- În sfera ORL: reducerea sensibilității olfactive, creșterea duratei fazei orofaringiene a deglutiției;
- Ale esofagului: întârzierea deschiderii sfincterului esofagian, scăderea presiunii peristaltice în esofag;
- Ale stomacului: sațietate precoce, peristaltică redusă, forță contractilă gastrică redusă, creșterea pH-ului gastric;
- Ale intestinului subțire: scăderea absorbției glucidelor, proteinelor, trigliceridelor, a unor vitamine și minerale (B_9, B_{12}, D, calciu), creșterea absorbției unor vitamine (A, C) și a colesterolului;
- Ale colonului: scăderea elasticității peretelui rectal, scăderea motilității colonului, constipație.

În cazul persoanelor vârstnice, nutriția nu este limitată doar la managementul afecțiunilor existente sau la terapia nutrițională medicală, ci spectrul aplicabilității ei s-a lărgit, înglobând și rolul preventiv, precum și cel de asigurare a longevității și bunăstării.

Nutriția poate include trei tipuri de prevenție: primară, secundară și terțiară. În prevenția primară, nutriția este actorul principal în promovarea sănătății și prevenția bolilor. Prevenția secundară se referă la reducerea riscului și încetinirea progresiei bolilor cronice, astfel încât persoanele vârstnice să aibă o calitate a vieții bună și să își păstreze autonomia (în această instanță semnificând independența și mobilitatea pacienților). Păstrarea autonomiei prin intermediul unui plan nutrițional și al activității fizice stabilește un context pozitiv pentru discuția cu pacienții, mai ales în contrast cu alternativa dizabilității și a dependenței derivate din lipsa acțiunii în aceste direcții. În prevenția terțiară, nutriția se află în centrul îngrijirii pacientului în cazuri cu probleme de masticație sau de deglutiție, modificări ale apetitului, diete speciale și limitări funcționale, dieteticienii având rol pivotal în echipa multidisciplinară.

Modificări ale metabolismului la persoanele vârstnice

La pacientul vârstnic, rata metabolică bazală per kilogram de masa slabă rămâne neschimbată sau scade ușor, însă masa slabă totală scade ca urmare a inactivității (sedentarism, limitare a mobilității sau afecțiuni asociate) și a lipsei secreției hormonilor sexuali, care reprezintă un important stimul pentru sinteza de masă musculară, cheltuiala energetică fiind diminuată, în consecință. În tabelul 45.3.7 sunt redate recomandările privind aportul de glucide, lipide, fibre și apă pentru persoanele vârstnice.

Tabelul 45.3.7. Recomandări privind aportul de glucide, lipide, fibre și apă la vârstnici[18,19]

Glucide	Lipide	Fibre	Apa
45-65% din necesarul energetic zilnic	20-35% din necesarul energetic zilnic	La femei – 21 g/zi La bărbați – 30 g/zi	1 mL/kcal de consum energetic *sau* 30 mL/kg corp

Proteine. Pentru persoana vârstnică sănătoasă se recomandă un aport de proteine de 1-1,2 g/kgc/zi și de 25-30 g de proteine la o masă.[18,19] În cazul existenței afecțiunilor asociate, aportul proteic se va adapta contextului clinic.

Glucide. Se recomandă glucidele complexe, bogate în fibre, în detrimentul celor simple.

Lipide. Se recomandă consumul prioritar al acizilor grași mononesaturați (de ex. uleiul de măsline) și polinesaturați (de ex. pește gras).

Bibliografie:

1. Guéant JL, Namour F, Guéant-Rodriguez RM, Daval JL. Folate and fetal programming: A play in epigenomics? Trends Endocrinol Metab. 2013 Mar 6; 24(6):279–89. doi:10.1016/j.tem.2013.01.010.
2. Nelson SM, Matthews P, Poston L. Maternal metabolism and obesity: Modifiable determinants of pregnancy outcome. Hum Reprod Update. 2009 Dec 4; 16(3):255–75. doi:10.1093/HUMUPD/DMP050.
3. Marshall NE, Abrams B, Barbour LA, et al. The importance of nutrition in pregnancy and lactation: lifelong consequences. Am J Obstet Gynecol. 2022 Dec 27; 226(5):607–32. doi:10.1016/J.AJOG.2021.12.035/ASSET/6AF1CB63-B50A-4F28-BDE7-F87A94A4C94E/MAIN.ASSETS/GR2.JPG.
4. European Food Safety Authority. Dietary Reference Values for nutrients Summary report [Internet]. 2017 [cited 2025 Jul 14]. Available from https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/sp.efsa.2017.e15121https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/sp.efsa.2017.e15121.
5. Rasmussen KM, Abrams B, Bodnar LM, et al. Recommendations for weight gain during pregnancy in the context of the obesity epidemic. Obstet Gynecol. 2010 Nov 1; 116(5):1191–5. doi:10.1097/AOG.0B013E3181F60DA7.
6. Watkins VY, O'Donnell C, Perez M, et al. Physical activity in pregnancy: Predictive of labor outcomes? Am J Obstet Gynecol. 2021 May 31; 224(2):S32–S33. doi:10.1016/j.ajog.2020.12.010.
7. Millward DJ. Identifying recommended dietary allowances for protein and amino acids: A critique of the 2007 WHO/FAO/UNU report. Br J Nutr. 2012 Aug 1; 108(SUPPL. 2). doi:10.1017/S0007114512002450.
8. Murphy MM, Higgins KA, Bi X, Barraj LM. Adequacy and Sources of Protein Intake among Pregnant Women in the United States, NHANES 2003-2012. Nutrients. 2021 Feb 28; 13(3):795. doi: 10.3390/nu13030795.
9. Hovdenak N, Haram K. Influence of mineral and vitamin supplements on pregnancy outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012 Jun 29; 164(2):127–32. doi:10.1016/J.EJOGRB.2012.06.020.
10. Raymond J, Morrow K. Krause and Mahan's food and the nutrition care process. 6th edition. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2023.
11. Faizan U, Rouster AS. Nutrition and Hydration Requirements In Children and Adults [Internet]. 2023 [cited 2025 Jul 15]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562207/.
12. Anderson SE, Economos CD, Must A. Active play and screen time in US children aged 4 to 11 years in relation to sociodemographic and weight status characteristics: A nationally representative

cross-sectional analysis. BMC Public Health. 2008 Oct 22; 8(1):1–13. doi:10.1186/1471-2458-8-366/TABLES/6.
13. Janssen I, LeBlanc AG. Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school-aged children and youth. Int J Behav Nutr Phys Act. 2010 May 11; 7. doi:10.1186/1479-5868-7-40.
14. U.S. Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines for Americans 2nd edition. Washington. Physical Activity Guidelines for School-Aged Children and Adolescents | Physical Education and Physical Activity | CDC. Physical Activity Guidelines for School-Aged Children and Adolescents [Internet]. 2018 [cited 2025 July 15]. Available from: https://www.cdc.gov/physical-activity-education/guidelines/.
15. Singh S, Bajorek B. Defining 'elderly' in clinical practice guidelines for pharmacotherapy. Pharm Pract (Granada). 2014 Mar 15; 12(4):489. doi:10.4321/s1886-36552014000400007.
16. United Nations. Department of Economic and Social Affairs Population Division. World population ageing, 2017 : highlights [Internet]. 2017 [cited 2025 Jul 15]. Available from: https://digitallibrary.un.org/record/3799351?v=pdf.
17. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: A position paper from the prot-age study group. J Am Med Dir Assoc. 2013 Jul 16; 14(8):542–59. doi:10.1016/J.JAMDA.2013.05.021/ASSET/7F5C378E-AE9A-4075-BBD0-6FCFD8E08C32/MAIN.ASSETS/GR2.JPG.
18. Li I. Nutrition for Seniors. Delaware J Public Heal. 2016 Jun 28; 2(3):24. doi:10.32481/DJPH.2016.06.012.
19. Gaffney-Stomberg E, Insogna KL, Rodriguez NR, Kerstetter JE. Increasing dietary protein requirements in elderly people for optimal muscle and bone health. J Am Geriatr Soc. 2009 Apr 30; 57(6):1073–9. doi:10.1111/J.1532-5415.2009.02285.X.

Capitolul 45.4. Nutriția și activitatea fizică

Adriana Lăcrămioara Gherbon

Antrenamentul fizic și constituția genetică sunt factorii determinanți majori ai performanței atletice. O dietă sănătoasă nu va înlocui niciunul dintre acești factori, dar va permite sportivilor să își maximizeze potențialul atletic, contribuind la rezistență, viteză și recuperarea țesutului muscular.

45.4.1. Surse de energie pentru mușchi

Pentru a înțelege dieta unui atlet este important să știm modul în care mușchii folosesc nutrienții pentru producerea de energie. Organismul nu poate utiliza direct energia eliberată din nutrienții din alimente, ci doar după transformare în adenozin trifosfat (ATP). O cantitate mică de ATP poate fi găsită în celulele musculare în repaus, suficientă pentru a menține mușchiul la funcționare maximă timp de aproximativ 1-3 secunde. În timpul perioadelor lungi de exerciții fizice, organismul produce ATP suplimentar prin adăugarea de fosfocreatină la adenozin difosfat (ADP), producând astfel mai mult ATP pentru contracțiile musculare. În plus, macronutrienții producători de energie, cum ar fi glucidele, lipidele și, ocazional, proteinele, sunt utilizați ca surse de energie pentru a produce mai mult ATP (Tabelul 45.4.1.).[1]

Tabelul 45.4.1. Sursele de energie ale organismului[1]

Sursa de energie	Zona de stocare	Când este utilizată	Activitate
ATP	Toate țesuturile	Tot timpul	Sprint (1-3 secunde)
Fosfocreatină	Toate țesuturile	Reprize scurte	Aruncarea greutății, săritura în înălțime
Glucide (glicoliză anaerobă)	Mușchi	Intensitate mare, durată între 30 de secunde și 2 minute	Sprint de 200 de metri, înot de 50 de metri
Glucide (glicoliză aerobă)	Mușchi și ficat	Exerciții cu o durată de 2 minute până la ≥3 ore	Jogging, fotbal, baschet, înot
Lipide (metabolism aerob)	Mușchi și celule adipoase	Exerciții care durează mai mult de câteva minute, de intensitate scăzută	Alergare pe distanțe lungi, maratoane, ultramaratoane, drumeții de o zi

Glucidele reprezintă sursa de energie majoră pentru exercițiile de durată scurtă, de intensitate mare. În cazul activităților sportive în care intensitatea exercițiului este aproape maximă timp de 30-90 de secunde (exerciții foarte intense, de scurtă durată), calea principală de utilizare a glucidelor este glicoliza anaerobă sau metabolismul anaerob. Dacă oxigenul este disponibil celulelor musculare și exercițiile fizice se efectuează la o intensitate moderată sau scăzută, atunci cea mai mare parte a piruvatului produs în timpul glicolizei este transportată în mitocondrii pentru producerea de ATP prin metabolism aerob sau glicoliză aerobă. Metabolismul aerob furnizează ATP mai lent decât cel anaerob, dar eliberează mai multă energie și poate fi susținut ore întregi (exerciții de intensitate moderată sau scăzută, de lungă durată).[1]

Glucidele sunt stocate sub formă de glicogen în organism, acesta este stocat atât în ficat, cât și în mușchi. În activitatea fizică care durează mai puțin de 30 de minute, mușchii se bazează în principal pe glicogenul muscular. Pe măsură ce timpul de exercițiu crește, rezervele de glicogen muscular scad și celulele musculare încep să preia glucoza din sânge ca sursă de energie. Odată ce rezervele de glicogen sunt epuizate, exercițiile fizice pot continua, dar mușchii pot funcționa doar la 50% din capacitatea maximă; se produce epuizare extremă, fiind folosită expresia „hitting the wall” – senzația că se lovește de un perete.

În anumite cazuri, înainte de o competiție, dietele bogate în glucide pot fi folosite pentru a crește rezervele de glicogen muscular până la dublul cantității obișnuite, întârziind astfel apariția oboselii și îmbunătățind rezistența.

Menținerea glicemiei devine din ce în ce mai vitală pe măsură ce durata exercițiului depășește 20-30 de minute. Prin menținerea glicemiei, organismul economisește glicogen muscular pentru a-l utiliza în timpul unor explozii bruște de efort sau pentru un al doilea antrenament mai târziu în cursul zilei.[1]

Lipidele reprezintă principala sursă de energie pentru exerciții prelungite, de intensitate redusă. De exemplu, în timpul activităților foarte lungi, cum ar fi ultramaratoanele, lipidele furnizează aproximativ 50-90% din energia necesară.

Rata de oxidare a acizilor grași din mușchi este afectată de nivelul de antrenament. Cu cât un mușchi este mai bine antrenat, cu atât este mai mare capacitatea sa de a utiliza acizii grași drept sursă de energie. Cu cât un mușchi este mai neantrenat, cu atât este mai mare dependența sa de glucide, nefiind capabil să metabolizeze o cantitate mare de lipide. Antrenamentul crește dimensiunea și numărul mitocondriilor și nivelul enzimelor care oxidează acizii grași, facilitând astfel utilizarea lipidelor ca substrat energetic, conservând în cele din urmă glicogenul.[1]

Proteinele reprezintă o sursă minoră de energie în timpul exercițiilor fizice. Doar aproximativ 5% din necesarul energetic al organismului este furnizat prin metabolismul aminoacizilor; cu toate acestea, proteinele pot contribui la consumul energetic în timpul exercițiilor de anduranță. Dacă un atlet își epuizează rezervele de glicogen muscular, atunci proteinele pot contribui cu până la 15% la cheltuielile energetice pentru exerciții fizice.[1]

45.4.2. Recomandări de dietă pentru sportivi

Sportivii au nevoie de cantități variabile de energie în funcție de greutatea corporală, compoziția corporală și tipul de antrenament sau competiție.

Monitorizarea greutății este o modalitate ușoară de a evalua corectitudinea aportului caloric; în ultimul timp mai mulți dieteticieni pentru sportivi utilizează conceptul de disponibilitate energetică pentru a monitoriza necesarul caloric. Aceasta se definește drept cantitatea de energie rămasă pentru funcțiile organismului după calcularea costurilor energetice pentru antrenament și competiție.[1]

Indiferent de tehnica utilizată pentru monitorizarea necesarului energetic, un aport atât excesiv, cât și insuficient poate duce la oboseală, risc crescut de accidentare, perioadă de recuperare prelungită și performanțe atletice generale slabe.

45.4.2.1. Necesarul energetic

Necesarul energetic poate fi estimat prin metode variate (calorimetrie directă, indirectă, în funcție de frecvența cardiacă etc.). Factorul cheie în estimarea necesarului energetic este determinarea ratei metabolice bazale (RMB) (vezi capitolul 45.2).[2]

Alte metode indirecte constau din utilizarea unui factor de activitate zilnică ca bază la care se adaugă energia consumată în timpul exercițiilor fizice, care se calculează prin înmulțirea kilocaloriilor consumate pe minut de exercițiu cu timpul petrecut în activitatea respectivă, cunoscute sub numele de echivalenți metabolici ai sarcinii (MET = metabolic equivalent of task).[2] O metodă simplă de calcul al necesarului energetic constă în înmulțirea RMB cu factorul de activitate (vezi capitolul 45.2).[2]

În tabelul 45.4.2. se regăsește consumul energetic al unor tipuri de sport.

Tabelul 45.4.2. Necesarul caloric pe oră în diferite activități sportive[3]

Tip activitate sportivă	**Necesar caloric (kcal/oră)**
Alergare rapidă, baschet	500
Aruncare (greutate, disc, ciocan)	460

Sărituri, fotbal	400
Înot rapid	700
Tenis (simplu)	800
Lupte	900
Box	600

45.4.2.2. Disponibilitatea energetică

În unele tipuri de sport (de ex. sărituri cu schiurile, săritură în înălțime, maraton), greutatea redusă poate oferi un avantaj în performanță sau regulamentul poate necesita o anumită greutate în ziua competiției. Pentru a atinge greutatea dorită, sportivii tind către un aport energetic cronic scăzut sau, dacă este posibil, o creștere a cheltuielilor energetice în timpul antrenamentului.[4] Aceasta poartă denumirea de bilanț energetic negativ și disponibilitate energetică scăzută.

Disponibilitate energetică = Aport energetic – Cheltuieli energetice în timpul antrenamentului

Disponibilitatea energetică se referă la kcal/kg greutate (masă) corporală slabă (sau țesut metabolic activ). De obicei, sportivii cu o disponibilitate energetică mai mică de 30 kcal/kg greutate corporală slabă prezintă un risc mai mare de oboseală, imunodeficiență, tulburări menstruale, fracturi de stres, tulburări psihologice, hematologice, metabolice și hormonale, care ar putea include și funcțiile de reproducere.[1]

45.4.2.3. Macronutrienții

Conform poziției Academiei de Dietetică și Nutriție (AND), Dieteticienilor din Canada și Colegiului American de Medicină Sportivă (ACSM), majoritatea sportivilor amatori nu trebuie să aibă o dietă substanțial diferită de cea recomandată de diversele ghiduri alimentare pentru populația generală, pentru a atinge și menține o sănătate optimă.[5] Persoanele care urmează un program general de fitness, cu activitate moderată, pot consuma o dietă normală, echilibrată, cu 45-65% din necesarul energetic provenit din glucide (3-5 g/kgc/zi), 10-35% din proteine (0,8-1,2 g/kgc/zi) și 20-35% din lipide (0,7-1,5 g/kgc/zi).

45.4.2.3.1. Periodizarea nutriției

Compoziția dietei sportivului depinde de faza de antrenament, presezon, sezon, extrasezon, tipul de sport, inclusiv intensitatea și durata antrenamentului și de obiectivele privind greutatea și compoziția corporală.

Recomandările specifice privind macronutrienții ar trebui utilizate atunci când se consiliază un sportiv de performanță sau de elită pentru a maximiza performanța, un concept cunoscut sub numele de periodizare nutrițională.

Periodizarea nutrițională este un termen care descrie modificarea dietei pentru a se potrivi cu modelele specifice de antrenament în timpul și în afara sezonului, precum și în perioadele pre- și post-competiționale, care sunt marcate de nevoi nutriționale diferite. Periodizarea implică diferite cicluri de antrenament, inclusiv încărcătură, vârf de recuperare și condiționare, care sunt implementate în funcție de cerințele sportive ale atletului și de programul de competiție.[5]

Dieteticienii de la Comitetul Olimpic din Statele Unite ale Americii au creat farfuria sportivului ca ghid alimentar pentru sportivi, bazat pe regimuri de antrenament ușoare, moderate și intense. Acest instrument îi ajută pe cei care practică un sport mai mult de 5 ore pe săptămână să modifice compoziția și dimensiunile porțiilor din fiecare grupă alimentară în funcție de antrenament.[6]

45.4.2.3.2. Glucidele

Acestea reprezintă, în medie, 55-65% din necesarul energetic zilnic (cu limite între 40% și 80%), adică 4,5-10 g/kgc/zi (≈600-800 g/zi). Se recomandă ca 65-70% din aceste glucide să fie

polizaharide (amidon), iar 30-35% mono- și dizaharide (glucoză, fructoză, lactoză, zaharoză etc.). În cazul zahărului, administrat în ceai sau în sirop, se recomandă maximum 150 g/zi, în mai multe prize. Aportul de fibre trebuie menținut la limita inferioară în timpul perioadelor de pregătire intensă și precompetițional, în jur de 30 g/zi (legume, fructe, pâine integrală).[7] Rația tip pentru glucide include făină (300-350 g/zi), cartofi (400 g, de 3 ori pe săptămână), orez (de 2 ori pe săptămână), legume, cereale (30 g la mic dejun sau la gustare), zahăr (50 g/zi), dulceață (50 g/zi).[8]

Cantitatea de glucide necesară depinde de consumul energetic zilnic total al atletului, de tipul de sport, de sex și de condițiile de mediu, cu scopul final de a oferi o energie adecvată pentru performanță și recuperare și un efect de economisire a proteinelor.

Recomandările referitoare la aportul de glucide, în funcție de tipul de exerciții, sunt:[9]

- pentru exerciții de intensitate redusă: 3-5 g/kgc/zi;
- pentru exerciții de intensitate moderată (antrenament): 5-7 g/kgc/zi;
- pentru exerciții de anduranță, cu o durată de câteva ore: 6-10 g/kgc/zi;
- pentru exerciții extreme, cu o durată de 4-5 ore: 8-12 g/kgc/zi.

O dietă prea bogată în glucide determină distensie abdominală, cu influență negativă asupra efortului și scăderea ingestiei de proteine.

Momentul administrării meselor cu glucide

Înainte de antrenament. Masa de dinainte de antrenament are două scopuri: împiedică atletul să simtă foame înainte și în timpul exercițiului și menține niveluri optime ale glicemiei serice, necesară mușchilor care se antrenează. Recomandări:

- pentru refacerea zilnică a rezervelor de glicogen în caz de pregătire pentru exerciții sau competiții cu durata <90 minute, se recomandă consumul de glucide de 7-12 g/kgc pe parcursul a 24 de ore;
- dacă durata competiției este mai mare de 90 de minute, se recomandă o așa-numită încărcare cu glucide, și anume 10-12 g/kgc, timp de 36-48 de ore înainte de competiție;
- masa administrată cu 2-4 ore înainte de antrenament sau de competiție ar trebui să fie bogată în glucide, săracă în lipide și proteine, ușor digerabilă și să conțină glucide cu indice glicemic scăzut (cereale, lapte cu conținut scăzut de lipide, pâine, cartofi cu ton, brânză de vaci). Aportul de lipide ar trebui limitat, deoarece întârzie timpul de golire gastrică și crește timpul de digestie. Pentru a evita disconfortul gastrointestinal, conținutul de glucide al mesei ar trebui redus: cu 4 ore înainte de competiție se indică 4 g/kgc, iar cu 1 oră înainte de competiție 1 g/kgc.[10]

În timpul antrenamentului. Majoritatea studiilor arată că un aport continuu de glucide în timpul exercițiilor intense și de lungă durată a menținut oxidarea glucozei și, astfel, a prevenit hipoglicemia și, consecutiv, nevoia de încetare a exercițiilor fizice.[10] Recomandările privind aportul de glucide în timpul antrenamentului, în funcție de durata și de intensitatea activității fizice, sunt următoarele:

- dacă activitatea fizică durează mai puțin de 45 de minute, nu este necesar aport de glucide;
- dacă activitatea fizică durează 45-75 de minute, se recomandă cantități mici sau, eventual, clătirea de gurii cu un singur tip de monozaharide sau o combinație de monozaharide care sunt absorbite prin diverse sisteme de transport (de ex. glucoză și fructoză);
- dacă activitatea fizică durează 1-2,5 ore, se recomandă aportul a aproximativ 30-60 g/oră, dintr-un singur tip de monozaharide sau o combinație de monozaharide care sunt absorbite prin diverse sisteme de transport (de ex. glucoză și fructoză). Se recomandă glucide cu indice glicemic mediu sau mare, preferabil sub formă de băuturi pentru sportivi (150-350 mL dintr-o băutură cu o concentrație de glucide de aproximativ 6% la fiecare 15 minute; dacă durata este mai mare de 60 de minute, se preferă băuturi cu polimeri ai glucozei, batoane energetice cu apă). Întrucât multe preparate care conțin amestecuri de glucide conțin fructoză, trebuie exclusă în prealabil intoleranța la fructoză, altfel pot surveni efecte negative asupra performanței;

- dacă activitatea fizică durează mai mult de 2,5 ore, se recomandă aport de glucide de până la 90 g/oră, preferabil un singur tip de monozaharide sau o combinație de monozaharide care sunt absorbite prin diverse sisteme de transport (de ex. glucoză și fructoză).[10]

După antrenament. După exercițiile fizice, atât cantitatea, cât și momentul aportului de glucide joacă un rol important în reaprovizionarea rapidă și completă a rezervelor de glicogen. Aportul de glucide imediat după exercițiile fizice intense duce la o resinteză mai rapidă și mai importantă a glicogenului comparativ cu aportul aceleași cantități de glucide administrat 2 ore mai târziu. Prin urmare, se recomandă consumul de glucide de aproximativ 1-1,2 g/kgc/oră, în primele 2-4 ore după terminarea exercițiului,[11] în cazul în care există o pauză mai scurtă de 10 ore între două ședințe de exerciții fizice intense, care necesită rezistență. Se folosesc glucide cu indice glicemic crescut, sub formă de băuturi pentru sportivi, batoane energetice, paste făinoase, orez, pizza.

45.4.2.3.3. Proteinele

Consumul de proteine facilitează sinteza și repararea musculară. Proteinele reprezintă în medie 10-15% din necesarul energetic (cu limite între 10% și 25%). Se recomandă ca 60% dintre acestea să fie de origine animală (carne și produse din carne, pește, ouă, lapte, brânzeturi), iar 40% să fie de origine vegetală (pâine, paste făinoase, fructe, dar mai ales leguminoase uscate: soia, fasole, mazăre, linte).[7] Rația tip pentru proteine constă din carne (250-300 g/zi, din care o masă pe săptămână cu ficat, 2-3 mese cu pește), ouă (4-5/săptămână), lapte (250 mL/zi), iaurt, brânzeturi (50 g brânză vaci, 30 g brânzeturi tari).[8]

În prezent, Societatea Internațională de Nutriție Sportivă și Colegiul American de Medicină Sportivă recomandă ca aportul de proteine să fie de aproximativ 1,2-1,8 g/kgc/zi, în funcție de condiția de antrenament a persoanei și de obiectivele sale de antrenament.[12] Recomandările privitoare la aportul de proteine la sportivi sunt:[6]

- pentru sportivi de anduranță: 1,2-1,4 g/kgc/zi;
- pentru sportivi de forță: 1,6-1,8 g/kgc/zi;
- pentru sportivi vegetarieni: 1,3-1,8 g/kgc/zi;
- pentru sportivi cu restricție energetică: 1,5-1,7 g/kgc/zi.

În ceea ce privește calitatea proteinelor, sportivii ar trebui să consume proteine complete cu o proporție mare de aminoacizi esențiali, în special leucină, izoleucină și valină.[12]

Sportivii au un risc crescut de aport inadecvat de proteine și aminoacizi esențiali în următoarele situații:

- dacă au urmat o dietă hipocalorică pe termen lung pentru a pierde în greutate (de ex. în sporturi în care greutatea este importantă, cum ar fi săriturile cu schiurile, gimnastica sau dansul);
- dacă au eliminat din dieta lor grupe alimentare importante bogate în proteine pentru o perioadă lungă de timp (de ex. din cauza intoleranțelor sau aversiunilor alimentare);
- dacă au avut o dietă dezechilibrată, săracă în nutrienți;
- dacă au urmat o dietă vegană fără să acorde atenție modului în care sursele de proteine vegetale trebuie combinate pentru a satisface necesarul de aminoacizi esențiali.

Studiile efectuate până în prezent arată că un consum de peste 40 g de proteine la o singură masă nu are beneficii suplimentare în stimularea sintezei proteinelor musculare, iar orice exces peste această cantitate este pur și simplu oxidat de organism.[13]

Momentul administrării proteinelor

Proteinele ar trebui furnizate în mai multe mese pe zi (3-4), în cantitate adecvată, conform recomandărilor enunțate anterior. Aportul de proteine în faza post-exercițiu este benefic pentru repararea leziunilor musculare induse de exercițiu și, prin urmare, se recomandă ca după antrenament

sau competiție să se administreze proteine în cantitate de 1 g/kgc, în decurs de 2 ore, din pâine, paste făinoase, orez, carne, pește, produse lactate și ouă, oleaginoase, semințe, soia, tofu.[14]

45.4.2.3.4. Lipidele

Rolul lipidelor în organism este de a furniza energie, acizi grași esențiali și vitamine liposolubile, care joacă roluri importante în dieta unui atlet. Majoritatea atleților îndeplinesc și/sau depășesc recomandările privind aportul de lipide, de obicei din cauza aportului caloric crescut. În medie, aportul de lipide trebuie să reprezinte 20-30% din necesarul energetic (limite între 20% și 35%), adică 0,7-1,5 g/kgc/zi. În cazul sporturilor care se efectuează în condiții de temperaturi scăzute (schi, înot, hochei pe gheață), se recomandă ca 70% din aceste lipide să fie de origine animală (unt, frișcă, smântână, brânză grasă, lapte, gălbenuș de ou, untură, slănină, carne grasă, creier, icre, ficat, untură de pește) și 30% de origine vegetală (măsline, oleaginoase, semințe de floarea soarelui, dovleac, soia, porumb).[7] Rația tip pentru lipide constă în unt (30 g/zi), uleiuri vegetale (35 g/zi).[8]

Dietele foarte bogate în lipide nu sunt recomandate sportivilor, în principal din cauza efectelor adverse asupra sănătății (boli cardiovasculare, diabet zaharat). În schimb, sportivii care consumă diete foarte sărace în lipide (<15%) nu prezintă niciun beneficiu suplimentar pentru performanță.

Deși există cantități recomandate exprimate în g/kgc/zi, pentru glucide și proteine, pentru sporturile de anduranță și de forță la nivel internațional, există doar o recomandare pentru aportul de lipide, și anume, să nu depășească 30-35% din necesarul energetic și să nu fie mai mic de 20% din acest necesar.[11] Această limită inferioară este menită să se asigure că dieta conține o cantitate adecvată de acizi grași esențiali și de vitamine liposolubile, că persoana se simte sătulă între mese și că trigliceridele intramusculare sunt refăcute după exerciții fizice de lungă durată.

Pentru un aport de lipide de până la 30% din necesarul energetic, proporțiile fracțiunilor de acizi grași ar trebui să fie, în mod ideal, următoarele:[15]

- acizi grași saturați: 7-10% din necesarul energetic (maximum o treime din energia furnizată sub formă de lipide);
- acizi grași polinesaturați cis: 7-10% din necesarul energetic (acizi grași omega-3 și omega-6);
- acizi grași mononesaturați: diferența până la aportul total de lipide;
- acizi grași polinesaturați trans: mai puțin de 1% din necesarul energetic.

Pentru adolescenți și adulți, aportul recomandat de acizi grași esențiali este de 2,5% din necesarul energetic, pentru acidul linoleic (omega-6), și de 0,5% din necesarul energetic, pentru acidul α-linolenic (omega-3).[15] Acesta din urmă poate fi transformat în organism în acizi grași omega-3 cu lanț lung (acid eicosapentaenoic și acid docosahexaenoic), cu diverse roluri importante.[15]

Încărcarea cu lipide este o strategie pre-competițională care se practică fie cu 3-4 ore înainte de începerea antrenamentului (acut), fie cu 5 și mai multe zile înainte de competiție (cronic), dar studiile efectuate pe sportivi de performanță nu au arătat rezultate benefice.[16]

45.4.2.4. Micronutrienții

Micronutrienții se pot pierde prin transpirație, urină sau fecale. Compoziția transpirației și cantitatea de minerale pe care sportivii o pierd prin transpirație depind de factori precum durata și intensitatea exercițiului fizic, factorii de mediu și factorii specifici individului (de ex. sexul, starea de antrenament și masa corporală).[17]

45.4.2.4.1. Sodiu

O reducere a concentrației de sodiu (Na) din sânge sub 135 mmol/l (hiponatremie) se observă la 3-22% dintre participanții la competiții sportive de anduranță.[18] Cauza principală (în afară de factorii predispozanți individuali) este pierderea crescută de Na prin transpirație și creșterea consumului de băuturi cu conținut scăzut de Na. Cei afectați sunt predominant participanți fără experiență, sportivi care efectuează mai mult de patru ore de exercițiu fizic (de ex. maraton, triatlon sau evenimente de ultra-

rezistență), femei și sportivi cu un indice de masă corporală scăzut și un consum excesiv de lichide (cu conținut scăzut de Na).[17] Organizatorii de maratoane și alte evenimente de anduranță ar trebui să acorde o atenție deosebită asigurării unor alimente și băuturi adecvate (de ex. asigurarea cu băuturi pentru sportivi bogate în Na, gustări sărate). Recomandările pentru evitarea deficitului de Na sunt:

- în cazul unui aport de lichide mai mic de 70% din pierderile prin transpirație, la majoritatea sporturilor: nu se administrează Na sau se condimentează după gust;
- în cazul unui aport de lichide de 70-80% din pierderile prin transpirație, la sporturi de ultraanduranță:
- dacă Na din transpirație este >1 g/L, se înlocuiesc 30-65% din pierderile de Na;
- dacă Na din transpirație este <1 g/L, se condimentează după gust;
- în cazul unui aport de lichide de cel puțin 90% din pierderile prin transpirație:
- dacă Na din transpirație este >1 g/L, se înlocuiesc 70-85% din pierderile de Na;
- dacă Na din transpirație este <1 g/L, se înlocuiesc 30-40% din pierderile de Na.

45.4.2.4.2. Vitamine implicate în metabolismul energetic

Datorită creșterii metabolismului energetic, se poate presupune că necesarul pentru anumite vitamine crește odată cu creșterea necesarului energetic, ca urmare a activităților sportive, comparativ cu populația generală moderat activă fizic. Unele vitaminele la care se aplică acest lucru sunt tiamina (vitamina B_1), riboflavina (vitamina B_2) și niacina (vitamina B_3). Pentru un atlet, necesarul zilnic de vitamina B_1 este de 0,4 mg/1000 kcal consumate, de vitamina B_2 de 1,6 mg/zi, de vitamina B_3 de 6,6 mg/1000 kcal consumate.[18]

45.4.2.4.3. Antioxidanți

Deoarece activitatea fizică este asociată cu o producție crescută de specii reactive de oxigen și azot, cunoscute și sub numele de radicali liberi, sportivii necesită un aport adecvat de nutrienți cu efecte antioxidante (de ex. vitaminele C și E, beta-caroten).[17] Sportivii care optează pentru suplimentarea cu antioxidanți din motive personale nu ar trebui să depășească dozele zilnice maxime recomandate pentru suplimentele alimentare, și anume 30 mg, pentru vitamina E, și 250 mg, pentru vitamina C.[17]

45.4.2.4.4. Vitamina D

Atât populația generală[19], cât și sportivii[20] sunt considerați a avea un aport insuficient de vitamina D, dependent de sezon. Deși valoarea optimă pentru 25-hidroxi vitamina D în ser în populația generală este ≥50 nmol/L, unii autori consideră că valoarea optimă pentru sportivi este de 80-125 nmol/L.[21] În prezent, nu există un consens științific în această privință.[11]

45.4.2.4.5. Fier

Unii sportivi, la începutul antrenamentului, prezintă o anemie a sportivului, caracterizată prin expansiunea volumului sanguin și scăderea hemoglobinei. În cazul sportivilor, exercițiile fizice de mare intensitate sau utilizarea (regulată) a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene pot duce la hemoragii gastrointestinale și/sau la nivelul tractului urinar, care pot duce, la rândul lor, la pierdere de fier.[17] Necesarul de fier se estimează a fi cu 70% mai mare la unele grupe de sportivi comparativ cu non-sportivii.[11] Aceste grupe includ atleții de anduranță, vegetarienii și sportivii cu un aport energetic restrictiv (de ex. cei care practică sporturile estetice). Anemia feriprivă scade performanța prin reducerea transportului de oxigen.[11] În cazul deficitului de fier fără anemie, accentul ar trebui pus inițial pe terapia nutrițională, adică o dietă bogată în fier. Din cauza riscurilor pentru sănătate ale suprasuplimentării pe termen lung cu fier (simptome gastrointestinale, efecte pro-oxidative și risc de boli cardiovasculare și de neoplazii asociate cu supraîncărcarea cu fier), sportivii ar trebui descurajați de la suplimentarea independentă cu fier, fără supraveghere medicală.[18] Pentru evitarea apariției anemiei feriprive, alergătorii de fond și toate sportivele ar trebui să își verifice nivelul de fier la începutul și la mijlocul

sezonului. Sportivii care prezintă risc de deficit de fier, trebui să aibă un aport de fier mai mare decât cantitatea recomandată (care este de 16 mg/zi, pentru femeile premenopauză, și 11 mg/zi, pentru bărbați și femeile postmenopauză) și să urmeze diete bogate în fier (cereale pentru micul dejun îmbogățite cu fier, împreună cu alimente ce conțin vitamina C, pentru a crește absorbția fierului).[18,21]

45.4.2.4.6. Calciu

La sportivii la care apare scăderea densității osoase din cauza aportului energetic scăzut și/sau a amenoreei, se recomandă un aport de calciu de 1500 mg/zi, asociat cu un aport de vitamina D de 1500-2000 UI/zi.[18,21]

45.4.2.4.7. Micronutrienți pentru prevenirea infecțiilor la sportivi

Unele studii arată că utilizarea vitaminei C, în doza recomandată de EFSA[17,18] (95 mg/zi, la femei, și 110 mg/zi, la bărbați) și a zincului reduc incidența și durata, dar nu și severitatea infecțiilor respiratorii în populația generală.[17]

45.4.2.4.8. Micronutrienții ca suplimente alimentare în sport

Utilizarea suplimentelor alimentare este asociată cu potențiale efecte negative asupra sănătății, performanței sportive, dar poate fi legată și de dopaj (prin impurități sau adăugare deliberată de substanțe interzise).[22] Pe baza cercetărilor recente, se estimează că 6-9% din cazurile de dopaj sunt atribuibile suplimentelor alimentare.[23] În rândul sportivilor, în general, suplimentele alimentare cel mai frecvent utilizate sunt preparatele cu vitamine și minerale.[17] Consensul actual al experților din cadrul Comitetului Internațional Olimpic subliniază faptul că suplimentele alimentare nu pot compensa o dietă inadecvată sau alegerile alimentare greșite.[24] Sportivii care, după o analiză amănunțită a raportului risc-beneficiu, optează totuși pentru suplimentarea cu micronutrienți trebuie să respecte dozele maxime recomandate pentru suplimentele alimentare.

45.4.3. Aportul de lichide

Pierderea de lichide de peste 2% din greutatea corporală totală poate compromite performanța atletică și funcția cognitivă (cefalee, scăderea capacității de concentrare, astenie, oboseală generalizată, scăderea capacității de reacție a organismului), în special în medii calde.

Setea este un semn tardiv al deshidratării și nu este un indicator fiabil al nevoii unui sportiv de a înlocui lichidele în timpul exercițiilor fizice. Un sportiv care bea doar atunci când îi este sete are nevoie probabil de 48 de ore pentru a reface pierderea de lichide.

În sporturile cu categorii de greutate, în special în cazul sporturilor de luptă (judo, lupte, karate, taekwondo) și al culturismului, mulți sportivi speră să obțină un avantaj reușind să intre într-o categorie de greutate inferioară și practică reducerea rapidă a greutății înainte de competiții.

În cazul reducerii în greutate în ziua dinaintea datei cântăririi și în ziua respectivă, sportivii restricționează nu numai aportul energetic, ci și aportul de apă și sare și, în același timp, cresc debitul de lichide (antrenament cu acumulare de căldură prin îmbrăcăminte termică, saună și laxative). În acest context, se utilizează și diuretice care se află pe lista medicamentelor interzise la sportivi. Deshidratarea rezultată, cu o excreție crescută de minerale, în special de potasiu, magneziu și Na, poate provoca creșterea vâscozității sângelui, scăderea tensiunii arteriale, reducerea fluxului sanguin către mușchi, reducerea fluxului sanguin renal, disfuncție renală și aritmii cardiace. Creșterea rapidă în greutate are, de asemenea, un efect negativ asupra rezervelor de energie, a echilibrelor de fluide și de electroliți și a performanței.[24]

Consumul excesiv de băuturi cu conținut scăzut de minerale (apa de la robinet sau apa minerală cu conținut scăzut de Na), împreună cu pierderile excesive de Na prin transpirație (de ex. în exerciții de anduranță de lungă durată), poate duce la hiperhidratare cu hiponatremie, care poate fi asociată cu

greață, vărsături, cefalee, tulburări de conștiență, crampe musculare și chiar stop respirator, edem pulmonar și cerebral și comă.[25]

În mare parte, sportivii amatori, care nu sunt conștienți de riscurile consumului excesiv de lichide, sunt afectați de hiperhidratare sau intoxicație cu apă.[26]

Recomandări pentru aportul de lichide în sport

Necesarul de lichide în sport se bazează pe ratele individuale de transpirație care pot varia considerabil atât inter-, cât și intraindividual. În medie, concentrația de Na din transpirație este de aproximativ 900 mg/L (cu variații între 175 mgLl și 1.512 mg/L).[26] Cel mai simplu mod de a stabili pierderea de lichide este prin calcularea diferenței de greutate corporală înainte și după sport, care este aproximativ echivalentă cu cantitatea de apă pierdută prin transpirație. Dacă în timpul activității fizice se ingerează lichide, această cantitate de lichide trebuie scăzută din greutatea după sport.

Băutura optimă pentru sportivi ar trebui să ofere sportivilor apă, Na (pentru a înlocui Na pierdut prin transpirație) și, în cazul exercițiilor de lungă durată (>60 de minute), și glucide, cât mai repede posibil pentru a preveni oboseala. Cea mai bună absorbție a apei se obține cu băuturi ușor hipotonice sau izotonice cu o concentrație de glucide de 4-8% și cu 400-1100 mg/L de Na.[26]

Recomandările referitoare la conținutul în nutrienți al unei băuturi izotonice de rehidratare sunt:[26] 60-80 g/L de glucide, 400-1100 mg/L de Na, 400-1500 mg/L de clor, 120-225 mg/L de potasiu, 45-225 mg/L de calciu, 10-100 mg/L de magneziu, având o osmolaritate de 300 mOsm/kg. Băuturi recomandate sunt bulionul, băuturile pentru sportivi bogate în Na, supele, sucurile de fructe diluate (o parte suc de fructe și două părți apă minerală necarbogazoasă, bogată în Na).[26]

Aportul de lichide înainte de antrenament. Sportivii ar trebui să înceapă întotdeauna un antrenament într-o stare bună de hidratare, cu concentrații plasmatice normale de electroliți. Pentru aceasta, trebuie administrate cantități suficiente de lichide pe parcursul zilei și nu trebuie să se omită nicio masă, deoarece consumul de mese și de gustări susține hidratarea prin conținutul de apă și de componente osmotice, cum ar fi Na.[11] În cele 2-4 ore înainte de un exercițiu fizic se recomandă consumul a 5-10 mL/kg corp de lichide, astfel încât culoarea urinei să fie galben deschis[11] (aproximativ 350-700 mL pentru o persoană cu o greutate de 70 kg). Consumul excesiv de apă înainte de activitatea fizică trebuie evitat, deoarece apare nevoia crescută de a urina și se poate reduce concentrația de Na în plasmă cu riscul de apariție a hiponatremiei.[26]

Aportul de lichide în timpul exercițiilor fizice. Aportul de lichide în timpul exercițiilor fizice se indică pentru a evita deshidratarea excesivă, fluctuațiile majore de electroliți și supraîncălzirea și pentru a menține, în cele din urmă, performanța. Recomandările referitoare la consumul de lichide în timpul exercițiilor fizice sunt:

- când activitățile sportive sunt începute cu o hidratare suficientă, sporturile de anduranță (alergare, ciclism, înot pe distanțe lungi, schi fond etc.) de până la 60 de minute se pot practica fără consum de lichide în timpul exercițiului;
- în cazul exercițiilor fizice de anduranță care durează mai mult de 60 de minute, se recomandă consumul de lichide în timpul activității;
- în cazul exercițiilor de anduranță cu o durată mai mare de 90 de minute și în cazul sporturilor de joc (fotbal, handbal, tenis etc.), băuturile pentru sportivi administrate trebuie să conțină nu numai apă, ci și glucide (30-60 g/oră sau 60-80 g/L). În plus, Na trebuie administrat în timpul exercițiului dacă rata de transpirație este foarte mare (rata de transpirație >1,2 L/oră) și activitatea durează mai mult de 2 ore.[26]

Rehidratarea completă în timpul exercițiilor fizice nu este necesară, deoarece pierderile de lichide de 2-4% din greutatea corporală pot fi tolerate, iar creșterea aportului de lichide în timpul activității fizice poate provoca probleme gastrointestinale și crește riscul de hiponatremie. În mod ideal,

sportivii ar trebui să bea maximum 80% din pierderea de lichide din timpul unei perioade mai lungi de exerciții.

Aportul de lichide după exerciții fizice. După sport, nivelul de lichide și de electroliți trebuie reechilibrat. Recomandările pentru a realiza acest lucru sunt:

- dacă greutatea este redusă cu mai puțin de 5% și nu există altă activitate fizică programată pentru următoarele 24 de ore, sportivii pot înlocui lichidele și electroliții după bunul plac. Consumul de mese și de gustări normale, combinat cu cantități adecvate de apă este suficient pentru a reface nivelurile de lichide și electroliți;[11]
- în cazul unei deshidratări mai severe și a unei perioade de recuperare scurte, de sub 12 ore, pentru o rehidratare rapidă și completă, se recomandă aproximativ 1,5 l de lichide per kg de greutate pierdută.[10] Pentru a evita diureza, apa trebuie consumată în înghițituri mai mici, pe o perioadă mai lungă de timp și ingerată împreună cu electroliții necesari, de exemplu în combinație cu o masă, pentru a permite o rehidratare optimă;[26]
- după sport, trebuie, completate și rezervele de glicogen. Pentru aceasta, este necesar să se asigure un aport suficient de potasiu (din sucuri de fructe și fructe uscate), deoarece potasiul este necesar pentru stocarea glucidelor în organism. Pentru sinteza fiecărui gram de glicogen sunt necesare 19 mg de potasiu și 3 g de apă.

Pentru înlocuirea lichidelor și a electroliților se recomandă sucurile de fructe izotonice diluate (de exemplu, sucul de mere diluat), covrigeii, laptele cu conținut scăzut de lipide și produsele lactate mixte,[26] cum ar fi cacao (cu un raport favorabil între glucide și proteine).[27]

Bibliografie:

1. Berning JR. Sports nutrition. In: Christopher C, Madden et al. editors. Netter's Sports Medicine. 2nd ed. Elsevier; 2018. p. 28–33.
2. Braun H, Carlsohn A, Großhauser M et al. Position of the Working Group Sports Nutrition of the German Nutrition Society (DGE): Energy Needs in Sports. Dtsch Z Sportmed. 2020 Aug; 71(7-8-9):171–7. doi:10.5960/dzsm.2020.451.
3. di Corcia M, Tartaglia N, Polito R et al. Functional Properties of Meat in Athletes' Performance and Recovery. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2022 Apr; 19(9):5145. https://doi.org/10.3390/ijerph19095145.
4. Mountjoy M, Sundgot-Borgen JK, Burke LM et al. IOC consensus statement on relative energy deficiency in sport (RED-S): 2018 update. Br J Sports Med. 2018 Jun; 52:687–97. doi:10.1136/bjsports-2018-099193.
5. Kerksick CM, Arent S, Schoenfeld BJ et al. International society of sports nutrition position stand: nutrient timing. J Int Soc Sports Nutr. 2017 Aug; 14:33. doi: 10.1186/s12970-017-0189-4.
6. Dorfman L. Nutrition in Exercise and Sports Performance. In: Raymond JL, Morrow K, editors. Krause and Mahan's Food & the Nutrition Care Process.15th ed. Elsevier; 2021. p. 461–489.
7. Martin SA, Tarcea M. Nutritia sportivului. Compendiu. Editura University Press; 2015.
8. Rinderu ET, Ilinca I. Kinetoterapia în activități sportive. Vol. 1: Bazele medicale ale efortului. Editura Universitaria; 2005.
9. Bean A. The Complete Guide to Sports Nutrition. 9th ed. London: Bloomsbury Sport; 2022.
10. König D, Braun H, Carlsohn A et al. Position of the working group sports nutrition of the German Nutrition Society (DGE): carbohydrates in sports nutrition. Dtsch Z Sportmed. 2020; 71(7-8-9):185–91. doi:10.5960/dzsm.2020.456
11. Thomas DT, Erdman KA, Burke LM. American College of Sports Medicine Joint Position Statement. Nutrition and Athletic Performance. Med Sci Sports Exerc. 2016 Mar; 48(3):543–68. doi:

10.1249/MSS.0000000000000852. Erratum in: Med Sci Sports Exerc. 2017 Jan; 49(1):222. doi: 10.1249/MSS.0000000000001162.
12. Jäger R, Kerksick CM, Campbell BI et al. International Society of Sports Nutrition Position Stand: protein and exercise. J Int Soc Sports Nutr. 2017 Jun 20; 14:20. doi: 10.1186/s12970-017-0177-8.
13. König D, Carlsohn A, Braun H et al. Position of the Working Group Sports Nutrition of the German Nutrition Society (DGE): Protein intake in sports. Dtsch Z Sportmed. 2020; 71(7-8-9):192–8. doi:10.5960/dzsm.2020.450.
14. Pasiakos SM, Lieberman HR, Mclellan TM. Effects of protein supplements on muscle damage, soreness and recovery of muscle function and physical performance: a systematic review. Sports Med. 2014 May; 44:655–70. doi:10.1007/s40279-013-0137-7.
15. German Nutrition Society, Austrian Nutrition Society, Swiss Nutrition Society. Reference values for nutrient intake (2nd ed., 3rd updated ed.). Ed. Deutsche Gesellschaft für Ernährung Bonn; 2017.
16. Schek A, Braun H, Carlsohn A et al. Position of the working group sports nutrition of the German Nutrition Society (DGE): Fats, fat loading, and sports performance. Dtsch Z Sportmed. 2020; 71(7-8-9):199–207. doi:10.5960/dzsm.2020.448.
17. Carlsohn A, Braun H, Großhauser M. et al. Position of the Working Group Sports Nutrition of the German Nutrition Society (DGE): Minerals and vitamins in sports nutrition. Dtsch Z Sportmed. 2020; 71: 208–15.doi:10.5960/dzsm.2020.454.
18. EFSA (European Food Safety Authority), 2017. Dietary Reference Values for nutrients Summary report. EFSA supporting publication 2017: 14(12):e15121. 98 pp. doi: 10.2903/sp.efsa.2017.e15121.
19. Chiampas GT, Goyal AV. Innovative Operations Measures and Nutritional Support for Mass Endurance Events. Sports Med. 2015 Dec; 45:S61–S69. doi:10.1007/s40279-015-0396-6.
20. Wolman R, Wyon MA, Koutedakis Y et al. Vitamin D status in professional ballet dancers: winter vs. summer. J Sci Med Sport. 2013 Nov; 16:388–91. doi:10.1016/j.jsams.2012.12.010.
21. Carlsohn A, Scharhag-Rosenberger F, Heydenreich J, Mayer F. Vitamin-D-Status von Athleten mit hoher UV-Exposition im Training. Ernaehrungs Umschau international. 2013 Feb; 60:174–6. doi: I 10.4455/eu.2013.033.
22. Knopf H. Selbstmedikation mit Vitaminen, Mineralstoffen und Nahrungsergänzungsmitteln in Deutschland. Ergebnisse bundesweiter Gesundheitssurveys. Bundesgesundheitsbl. 2017; 60:268–76. doi:10.1007/s00103-016-2500-y.
23. Outram S, Stewart B. Doping through supplement use: a review of the available empirical data. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2015 Feb; 25:54–9. doi:10.1123/ijsnem.2013-0174.
24. International Olympic Committee Expert Group on Dietary Supplements in Athletes. International Olympic Committee Expert Group Statement on Dietary Supplements in Athletes. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2018 Mar 1; 28(2):102–3. doi: 10.1123/ijsnem.2018-0055.
25. Hew-Butler T, Rosner MH, Fowkes-Godek S et al. Statement of the third international exercise-associated hyponatremia consensus development conference, Carlsbad, California, 2015. Clin J Sport Med. 2015 Jul; 25:303–20. doi:10.1097/JSM.0000000000000221.
26. Mosler S, Braun H, Carlsohn A et al. Position of the Working Group Sports Nutrition of the German Nutrition Society (DGE): Fluid Replacement in Sports. Dtsch Z Sportmed. 2020; 71(7-8-9):178–84. doi:10.5960/dzsm.2020.453.
27. Pritchett K, Pritchett R. Chocolate milk: a post-exercise recovery beverage for endurance sports. Med Sport Sci. 2012 Oct; 59:127–34. doi:10.1159/000341954.

Capitolul 45.5. Comportamentul alimentar normal și patologic

Corina Marcela Hogea

Comportamentul alimentar (CA) reprezintă relaţia complexă dintre individ şi actul alimentar și cuprinde totalitatea atitudinilor conștiente ale acestuia față de actul alimentar, precum și totalitatea reacțiilor care apar ca răspuns la acțiunea unor stimuli interni sau externi ce favorizează ingestia sau oprirea alimentației.[1]

CA normal contribuie la menținerea echilibrului dintre nevoile anabolice și consumul energetic, având la bază mecanisme neuronale și hormonale.[2]

CA patologic determină apariția dezechilibrului dintre aportul și consumul energetic, fiind urmat de dezechilibre fizice și/sau psihice.[1,2]

45.5.1. Factorii care influențează CA

- Factorii psihosociali, care sunt determinați de condițiile în care se realizează aportul alimentar: locația, anturajul, momentul din zi în care se ia masa principală, obiceiurile familiale, posibilitățile financiare, starea psihică a persoanei și modul în care aceasta influențează aportul alimentar;
- Factorii sociali, care se datorează impactului psihologic al informațiilor din mass-media care modifică prejudecățile persoanei față de schema corporală și îndeamnă spre copiere;
- Factorii comportamentali, care se referă la desfășurarea în paralel cu actul alimentației și a altor activități care perturbă atenția de la aportul alimentar (citit, televizor, telefon), oprirea acestuia fiind făcută doar la apariția senzației de „prea plin”;
- Factorii cognitivi, care sunt caracteristici tulburărilor de CA; aceste tulburări sunt caracterizate prin alterări ale părerii și percepției despre propriul corp, persoana definindu-se exclusiv pe baza imaginii corporale;
- Factorii emoționali: factori de stres sau depresia pot induce tulburări de CA.

Factorii cognitivi și emoționali necesită diagnostic și tratament precoce pentru a preveni crearea unor scheme cognitive dezadaptative și apariția altor tulburări de CA.[1]

Analiza CA necesită analiza atât a aportului alimentar, cât și a motivației de a mânca, a statusului metabolic, a proprietăților senzoriale ale alimentelor consumate etc.[2]

CA este caracterizat prin apariția ciclică și recurentă a apetitului și a sațietății. Cei doi factori declanșatori ai aportului alimentar sunt foamea și apetitul, ei având motivații diferite în declanșarea aportului alimentar.

Foamea are la bază hrănirea homeostatică (necesitatea aportului de calorii și de nutrienți), iar apetitul are la bază hrănirea hedonică (exprimă nevoia sau dorința spre un anumit aliment, fiind dependent de proprietățile senzoriale ale acestuia).[2] Hrănirea homeostatică menține homeostazia energetică, fiind controlată prin mecanism neuronal.[2] Hrănirea hedonică are legătură cu proprietățile senzoriale ale alimentelor și are ca scop creșterea plăcerii și a valorii recompensatoare prin experiența alimentară.[2]

Oprirea aportului alimentar se datorează apariției sațietății și a senzației de sațietate. Sațietatea (senzație fizică) induce apariția senzației de sațietate (senzație metabolică specifică) și lipsa dorinței de aport alimentar în perioada interprandială. Ambele senzații sunt controlate prin mecanisme neuro-umorale complexe.[2]

45.5.1.1. Controlul CA

Mecanismul de reglare a CA are în structura sa următoarele componente: sistem de control, sistem controlat, semnale aferente, semnale eferente. Semnalele aferente, traducerea informației la

nivelul sistemului nervos central și crearea răspunsurilor eferente alcătuiesc un sistem complex neuro-umoral care reglează CA.[2]

1. **Sistemul de control** cuprinde mai multe regiuni anatomice cu rol în procesarea informației despre hrană şi corelarea ei cu greutatea corporală: hipotalamusul (nucleul arcuat şi paraventricular), trunchiul cerebral (nucleul tractului solitar, neuronii de origine ai căilor serotoninergice, adrenergice și dopaminergice), nucleul accumbens, cortexul prefrontal (implicat în mecanismele de recompensă pe baza efectelor hedonice).[3]

Semnalele periferice aferente cu informații legate de nivelul energetic al organismului și gradul de adipozitate ajung la nucleul infundibular al hipotalamusului, unde vor genera răspunsuri ce vor fi transmise pe căi eferente și vor determina răspunsuri comportamentale care vor modifica aportul alimentar și rata metabolică (consumul de energie).[4-6]

Sistemul de control se află sub influența unor substanțe ce acționează ca neurotransmiţători sau neuromodulatori ai aportului alimentar și ai consumului energetic.[3]

Nucleul arcuat este locul de sinteză a neuropeptidelor ce modulează foamea și sațietatea, iar nucleul paraventricular este locul țintă unde acționează acestea.[3]

Nucleul arcuat prezintă două populații neuronale care integrează semnalele statusului nutrițional și influențează homeostazia energetică. Activarea neuronilor din nucleul arcuat care exprimă neuropeptidul Y (NPY) și Agouti Related Peptide (AGRP) crește consumul de alimente, scade consumul de energie și mărește masa de țesut adipos din organism, iar activarea neuronilor care exprimă proopiomelanocortina (POMC) și hormonul melanocitostimulator α (α-MSH) reduce aportul de alimente și greutatea corpului și sporește cheltuielile de energie.[2,3]

Nucleul paraventricular răspunde la aproape toate semnalele orexigene și anorexigene cunoscute. Administrarea în nucleul paraventricular de agonişti melanocortinici sau de leptină reduce puternic ingestia de alimente, pe când antagoniştii o stimulează.

Hipotalamusul lateral și aria prefornicală sunt activate de NPY.

Nucleul tractului solitar din trunchiul cerebral recepționează aferențele nervului vag și exprimă, printre altele, glucagon like peptide 1 (GLP-1), care este anorexigen.[3]

Există mai multe substanțe (neurotransmiţători, neuromodulatori, hormoni) care intervin în modularea apetitului, expuse în tabelul 45.5.1.

Tabelul 45.5.1. Modulatori neurochimici centrali ai apetitului[3]

Substanțe orexigene	**Substanțe anorexigene**
Neuropeptidul Y (NPY)	Hormonul melanocitostimulator α (α-MSH)
Agouti Related Peptide (AGRP)	Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART)
Melanin concentrating hormone (MCH)	Corticoliberina (CRH)
Orexinele A și B	Tireotropina (TRH)
Galanina	Neurotensina
β-endorfinele	Colecistokinina (CCK)
Hormonul eliberator de hormon de creștere	Glucagon like peptide 1 (GLP-1)
Grelina	Bombesina
Corticosteronul	Leptina
Noradrenalina (receptori α2)	Insulina
Dopamina	Amilina
Acidul γ aminobutiric	Noradrenalina (receptorii β)
	Serotonina

2. **Sistemul controlat** este subordonat sistemului de control prin diverse circuite și are două componente de bază: componenta energetică și componenta metabolică.

Componenta energetică a sistemului controlat are două sensuri: aportul energetic și consumul de energie (metabolism bazal, energia utilizată pentru creștere și dezvoltare, pentru termoreglare, pentru activitatea fizică, acțiunea dinamică specifică a alimentelor).

Componenta metabolică a sistemului controlat prezintă particularități metabolice la persoanele cu obezitate sau cu risc de a o dezvolta:

- Adipocitele: în obezitate, aceste celule, mărite ca volum și/sau număr, au un turn-over crescut al trigliceridelor și secretă o cantitate sporită de leptină, rezistină, citokine proinflamatorii, inhibitor al activatorului plasminogenului, angiotensinogen etc., care cresc riscul de ateroscleroză și de diabet zaharat. Concomitent, în obezitate, este redusă secreția adiponectinei, substanță cu rol protectiv împotriva aterogenezei și a diabetului zaharat tip 2;
- Insulina: în general, la persoanele obeze există o creștere a secreției de insulină care stimulează sinteza hepatică de trigliceride și scade producția de HDL colesterol.
- Ficatul și mușchiul scheletic preiau, la persoanele obeze, în condiții bazale, cantități mai mari de acizi grași, comparativ cu persoanele normoponderale.[3]

3. **Semnalele periferice (aferente)**, provenite din țesuturile periferice, în principal din tractul gastrointestinal, vor fi transmise hipotalamusului și determină inițierea sau oprirea aportului alimentar. Funcțiile biologice ale acestor semnale sunt diferite și specifice.[3,7]

Adipocitul generează o serie de mesaje, care informează sistemul de control despre statusul ponderal al organismului. Cel mai important dintre acestea este leptina.[3,7] Leptina este un hormon anorexigen secretat de țesutul adipos proporțional cu dimensiunea acestuia și, în cantități mici, de celulele gastrice, care intervine în reglarea pe termen lung a CA și a greutății corporale. Majoritatea persoanelor cu obezitate au un nivel seric crescut de leptină, care pare să fie parţial ineficientă, fenomen denumit rezistență relativă la leptină.

Insulina este un hormon secretat de celulele β ale insulelor Langerhans, care acționează împreună cu leptina în vederea reglării greutății corporale pe termen lung.

Semnalele senzoriale sunt realizate de stimuli (pozitivi sau negativi) vizuali, olfactivi și gustativi, intervenind în reglarea pe termen scurt a CA. Ele influențează aspectele cognitive ale alimentației și contribuie la decizia de a menține sau de a opri alimentația, la durata mesei și cantitatea de alimente ingerate per masă.[2,3]

Semnalele metabolice sunt reprezentate de nivelul plasmatic al produșilor finali de metabolism (glucoză, aminoacizi, acizi grași liberi) absorbiți în tractul gastrointestinal. Aceste semnale intervin în reglarea pe termen mediu a CA. Hipoglicemia stimulează ingestia de alimente prin intermediul neuronilor sensibili la concentrația glucozei. Administrarea experimentală de acizi grași intracerebral și creșterea concentrației plasmatice de leucină inhibă consumul de alimente.[2,3]

Semnalele gastrointestinale care arată prezența alimentelor în tractul gastrointestinal sunt reprezentate de distensia gastrică și de eliberarea de hormoni gastrointestinali ca răspuns la stimularea directă a factorilor nutritivi și la acțiunea factorilor nutritivi absorbiți. Distensia mecanică a pereților gastrici este transmisă creierului prin intermediul aferențelor vagale și contribuie la inhibarea alimentației.[2,3]

Există o serie de substanțe eliberate în tractul gastrointestinal care sunt implicate în reglarea CA.[2,3]

Grelina este un polipeptid orexigen secretat de către stomac care stimulează neuronii din nucleul arcuat producători de NPY/AGRP ca răspuns la postul alimentar. Concentraţia plasmatică a grelinei crește imediat preprandial și scade rapid, după ingestia alimentară.

Colecistokinina (CCK) este un peptid anorexigen secretat de duoden în prezența alimentelor, care semnalează începerea digestiei și determină inhibarea aportului alimentar.

Pătrunderea alimentelor în intestinul subțire determină secreția de polipeptid insulinotropic dependent de glucoză (GIP = Glucose-Dependent Insulinotropic Polipeptide) din celulele K din duoden și jejun și de GLP-1 din celule L din ileon. GIP și GLP-1 acționează atât periferic, cât și central și determină senzație de sațietate. GLP-1 este o incretină cu rol principal în secreția prandială de insulină, dependentă de glicemie, determină sațietate prin întârzierea golirii gastrice și prin legarea de receptori specifici, localizați periferic (la nivelul aferențelor vagale din tractul gastrointestinal) și central (în nucleii hipotalamici paraventricular şi dorsomedian).

Polipeptidul YY (PYY), un peptid anorexigen secretat de colon, indică faptul că digestia este aproape finalizată.

4. **Semnalele eferente** se transmit pe cale vagală, determinând reglarea aportului alimentar (creștere sau scădere), ele controlează aspectele metabolice și nervoase și, astfel, aportul energetic.

45.5.1.1.1. Desfășurarea reglării aportului alimentar pe termen scurt și mediu: etapele apariției semnalelor

În perioadele de post alimentar se secretă grelina, care va declanșa apariția apetitului și va promova aportul alimentar.

Controlul aportului alimentar este inițiat înainte ca alimentele să ajungă în gură: stimulii vizuali și olfactivi influențează activitatea hipotalamusului prin intermediul aferențelor neuronale, modulând astfel apetitul. Aceste influențe sunt întărite ulterior de stimulii gustativi, după pătrunderea alimentelor în cavitatea bucală.

Alimentele ajunse în stomac și duoden stimulează producerea de CCK, iar acest hormon va promova încetarea consumului de alimente. CCK acționează, pe de o parte, direct, la nivel central și reduce aportul alimentar, și pe de altă parte, intervine în transmiterea pe cale vagală a informațiilor generate de stimulii mecanici (distensie gastrică) și, astfel, amplifică efectul stimulării mecanice asupra opririi aportului alimentar. Creșterea nivelului circulant de nutrienți determină încetarea aportului alimentar. Pătrunderea alimentelor în colon stimulează secreția de PYY, semnalizând astfel oprirea aportului alimentar.[8]

45.5.1.1.2. Etapele reglării aportului alimentar pe termen lung[2]

Creșterea masei de țesut adipos determină creșterea nivelului plasmatic de leptină și de insulină. Acestea vor acționa asupra unor receptori specifici situați la nivelul barierei hemato-encefalice, informând, astfel, nucleul infundibular al hipotalamusului despre masa de țesut adipos. Creșterea nivelului plasmatic al insulinei duce la inhibarea aportului energetic.

Alte semnale periferice implicate în reglarea apetitului și a aportului alimentar sunt:[9]

- hormonii gonadali, care influențează apetitul și aportul alimentar acționând direct asupra nucleului infundibular al hipotalamusului;
- ciclul menstrual, care determină schimbări ciclice ale apetitului;
- disconfortul psihologic și stresul, care influențează semnalele periferice și modulează apetitul; s-a demonstrat că deprivarea de somn crește apetitul și foamea.

45.5.1.1.3. Controlul homeostatic al alimentației[10,11]

Semnalele periferice ajung direct și indirect la nucleul infundibular hipotalamic, unde cele două populații neuronale descrise anterior traduc informația și o converg în răspunsuri neuronale.

Inițierea aportului alimentar este declanșată prin semnale anabolice periferice care activează calea NPY/AgRP și inhibă simultan calea POMC. Inhibarea aportului energetic se face prin semnale catabolice care inhibă calea NPY/AgRP, activând simultan neuronii POMC.

Pe lângă semnalele periferice sunt implicate și alte sisteme centrale în modularea activității căilor neuronale POMC și NPY/AgRP, și anume:[12]

- sistemul endocannabinoid, care este implicat în reglarea homeostaziei energetice prin efectele orexigene ale endocanabinoizilor;
- sistemul serotoninergic hipotalamic, care modulează apetitul și aportul alimentar prin hiperpolarizarea neuronilor NPY/AgRP și suprimarea potențialelor postsinaptice inhibitorii în acești neuroni;
- neuronii NPY/AgRP și POMC, care intervin în declanșarea apetitului sau a sațietății, modulând cheltuielile energetice;
- modificările metabolismului energetic al neuronilor hipotalamici, care influențează, de asemenea, aportul energetic.[13]

S-a constatat că există circuite neuronale similare anatomic și funcțional utilizate atât pentru hrănirea homeostatică, cât și pentru hrănirea hedonică (de recompensă).[14] Astfel, utilizarea acestor căi poate influența simultan atât aportul alimentar normal, cât și recompensa. De obicei, cele două sisteme cheie care controlează hrănirea homeostatică și hedonică sunt tratate ca fiind independente. Studii recente evidențiază că circuitele neuronale implicate în obezitate și în dependența de droguri se suprapun substanțial cu cele care controlează hrănirea normală.

45.5.1.2. CA în perioadele de boală[15]

Pierderea apetitului în timpul bolii este un simptom care aparține unui sindrom complex numit „comportament de boală" și se datorează perturbării CA homeostatic și hedonic. Pierderea apetitului în timpul bolii ar putea fi secundară activării unui circuit neuronal specific de urgență, independent de hrănirea homeostatică și hedonică.

Se pare că hormonii anorexigeni amilina și CCK mediază suprimarea apetitului prin acțiune la nivelul nucleul parabrahial, tot la acest nivel acționând și clorura de litiu și lipopolizaharidele, compuși care mimează efectele alimentelor toxice și a infecțiilor bacteriene.

45.5.1.3. CA patologic[16]

Tulburările de CA sunt caracterizate prin perturbări persistente ale CA care determină alterări semnificative ale sănătății fizice și psihosociale.

Criteriile de diagnostic pentru principalele tulburări de CA sunt descrise în Manualul de Diagnostic și Statistică a Tulburărilor Mintale, ediția a V-a (DSM-5).

45.5.1.3.1.Anorexia nervoasă (AN)

Este o tulburare de CA caracterizată printr-o reducere persistentă a aportului energetic, frică intensă de creștere în greutate, comportament persistent care interferă cu menținerea greutății normale și este asociat cu perturbarea percepției greutății sau a schemei corporale proprii.

Există două subtipuri ale AN:

1. Tipul restrictiv: timp de trei luni nu au existat episoade recurente de mâncat compulsiv sau purgație (autoinducere de vomă, utilizare de laxative, diuretice, clisme). Greutatea mult redusă este obținută prin dietă, post sau efort fizic excesiv.
2. Tipul purgativ: timp de trei luni restricția alimentației a fost asociată cu mâncatul compulsiv sau cu purgația.

Exisă și combinații ale celor două forme care apar intercalat pe parcursul bolii.

Criteriile de diagnostic al AN conform DSM-5 sunt:[16]

A. Restricționarea aportului energetic în raport cu necesitățile, ceea ce determină o scădere semnificativă a greutății (greutatea se situează sub limita inferioară a greutății normale);
B. Frica intensă de a nu crește în greutate sau de a nu deveni gras(ă) sau prezența CA persistent care interferă cu greutatea, chiar dacă persoana este subponderală;
C. Perturbarea modului în care este percepută greutatea sau forma corpului propriu.

Severitatea AN se determină prin măsurarea indicelui de masă corporală (IMC) la adulți și a percentilei IMC la copii și adolescenți, iar valorile se analizează în raport cu valorile normale stabilite de către Organizația Mondială a Sănătății. Severitatea depinde și de prezența simptomelor și semnelor clinice, scăderea capacității funcționale și necesitatea de supraveghere a persoanei afectate.

Clasificarea AN în funcție de IMC recunoaște următoarele grade de severitate:

- usoară: IMC ≥17 kg/m^2;
- moderată: IMC = 16-16,99 kg/m^2;
- severă: IMC = 15-15,99 kg/m^2;
- extremă: IMC <15 kg/m^2.

45.5.1.3.2. Bulimia nervoasă

Este o tulburare de CA caracterizată prin episoade de mâncat compulsiv urmate de comportamente compensatorii inadecvate (vărsături, utilizare de laxative și/sau diuretice, exerciții fizice excesive), având ca scop prevenirea creșterii în greutate.

Conform DSM-5, criteriile de diagnostic pentru bulimia nervoasă sunt:[16]

A. Episoade recurente de mâncat compulsiv de cel puțin o săptămână într-o perioadă de trei luni. Sunt prezente ambele caracteristici:

a. ingerarea într-o perioadă scurtă de timp (de ex. două ore) a unei cantități de mâncare mai mari decât cantitatea de mâncare pe care ar mânca-o cei mai mulți oameni într-o perioadă asemănătoare de timp și în condiții similare;

b. sentimentul de pierdere a controlului asupra mâncatului în timpul episodului (sentimentul că nu poate opri ingestia de alimente sau să controleze ce și cât mănâncă);

B. Comportamente compensatoare inadecvate, repetate, în scopul prevenirii creșterii ponderale: provocarea vărsăturilor, abuz de diuretice/laxative/alte medicamente, post sau exerciții fizice excesive;

C. Atât mâncatul compulsiv, cât și comportamentele compensatorii inadecvate apar cel puțin o dată pe săptămână, timp de trei săptămâni;

D. Autoevaluarea este efectuată, în mod nejustificat, doar pe baza formei și greutății corpului;

E. Perturbarea bulimică nu apare doar în timpul episoadelor de AN.

DSM-5 împarte tulburarea în patru grade de severitate, în funcție de frecvența comportamentelor inadecvate, dar severitatea depinde și prezența altor simptome și de gradul de dizabilitate funcțională.

În funcție de numărul de episoade cu comportamente compensatorii inadecvate, clasificarea bulimiei nervoase recunoaște următoarele grade de severitate:

- ușoară: 1-3 episoade/săptămână;
- moderată: 4-7 episoade/săptămână;
- severă: 8-13 episoade/săptămână;
- extremă: ≥14 episoade/săptămână.

45.5.1.3.3. Sindromul de mâncat compulsiv (binge-eating disorder = BED)

Recunoaște următoarele criterii de diagnostic, conform DSM-5:[16-18]

A. Episoade recurente de mâncat compulsiv care asociază ambele caracteristici:

a. consumul într-o perioadă scurtă de timp (de ex. două ore) a unei cantități de mâncare mai mari decât cantitatea de mâncare pe care majoritatea oamenilor ar ingera-o, într-o perioadă similară de timp și în circumstanțe similare;

b. sentimentul de lipsă de control al ingestiei alimentare în cursul episodului (sentimentul că nu se poate opri din mâncat sau să controleze ce și cât de mult mănâncă);

B. Episoadele de mâncat compulsiv sunt asociate cu trei sau mai multe dintre următoarele caracteristici:
1. mănâncă mult mai rapid decât normal;
2. mănâncă până în momentul în care apare senzația inconfortabilă de plin;
3. mănâncă mari cantități de alimente și în lipsa senzației de foame;
4. mănâncă singur, având sentimentul de jenă cauzat de cantitatea pe care o mănâncă;
5. după episod, apare senzația de dezgust față de propria persoană, depresia sau sentimentul de vinovăție;

C. Sentimente de neliniște cauzate de prezența episoadelor de mâncat compulsiv;
D. Episoadele apar în medie cel puțin o săptămână în interval de trei luni;
E. Episoadele de mâncat compulsiv nu sunt urmate de comportamente compensatorii ca în bulimia nervoasă.

Această tulburare de CA necesită un diagnostic precoce, fiindcă BED poate preceda alter tulburări de CA: bulimie nervoasă, AN.

Severitatea BED depinde de frecvența episoadelor, dar și de prezența unor simptome și de scăderea capacității funcționale, BED fiind clasificată astfel:

- ușoară: 1-3 episoade/săptămână;
- moderată: 4-7 episoade/săptămână;
- severă: 8-13 episoade/săptămână;
- extremă: ≥14 episoade/săptămână.

Pe lângă aceste tulburări de CA mai frecvent întâlnite și bine definite, se descriu și alte tulburări de CA care nu întrunesc criteriile tulburărilor descrise mai sus. Acestea sunt:

- AN atipică: întrunește toate criteriile de AN, cu excepția scăderii semnificative în greutate, persoana având o greutate normală sau aproape de valorile normale;
- Bulimia nervoasă cu frecvență scăzută sau durată limitată: îndeplinește toate criteriile de bulimie nervoasă, cu excepția faptului că episoadele de mâncat compulsiv sau comportamentele inadecvate apar în medie mai puțin de o săptămână și mai puțin de trei luni;
- Sindromul de mâncat compulsiv cu frecvență scăzută sau durată limitată: îndeplinește toate criteriile de BED, cu excepția faptului că episoadele de mâncat compulsiv sau comportamentele neadecvate apar în medie mai puțin de o săptămână și mai puțin de trei luni;
- Boala de purgație: comportamente recurente de purgație care influențează greutatea sau forma corpului (vărsături autoinduse, abuz de laxative, diuretice, alte medicamente) în absența episoadelor de mâncat complusiv;
- Sindromul mâncatului nocturn (night-eating): a fost descris în 1955, iar criteriile definite în 1996.[19,20] Episoadele recurente de aport alimentar nocturn se manifestă prin ingestie de alimente in timpul nopții sau prin consumul excesiv de alimente după cină. Persoana afectată este conștientă și își amintește faptele. Se caracterizează prin faptul că mai mult de jumătate din cantitatea zilnică de alimente se ingeră după ora 19 și este asociat cu tulburări de somn;
- Sindromul poftei de glucide (carbohydrates craving) constă în dorința și nevoia de nestăpânit de a consuma un anumit tip de alimente, cel mai frecvent dulciuri, fără ca acestea să fie necesare pentru echilibrul nutriţional.[21]

Conform DSM-5 există și alte tulburări de CA nespecificate, ale căror simptome cauzează suferințe în plan social, ocupațional și funcțional. Aceste tulburări nu pot fi definite prin criteriile menționate anterior. Dintre acestea enumerăm: tulburarea de evitare sau de restricție a aportului alimentar, pica, ruminația.[16]

Preocuparea tot mai intensă în ultimele decenii în legătură cu alimentația sănătoasă a dus la apariția tot mai frecvent și a unui alt tip de tulburare de CA, și anume ortorexia, care se caracterizează printr-o obsesie pentru alimentația sănătoasă și determină modificarea stilului de viață, cu abordarea unor reguli alimentare stricte.[22]

Bibliografie:

1. Simu D. Alimentaţia sănătoasă. În: Hâncu N, Vereşiu IA, editors. Diabetul zaharat, Nutriţia şi Bolile metabolice. Ed. Naţional; 1999: p. 56-71.
2. Sobotka L, editor. Basics in clinical nutrition. 5th edition. Prague: Galén; 2019.
3. Guyenet SJ, Schwartz MW. Clinical review: Regulation of food intake, energy balance, and body fat mass: implications for the pathogenesis and treatment of obesity. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Mar; 97(3):745–55. doi: 10.1210/jc.2011-2525.
4. Wyler SC, Lord CC, Lee S, Elmquist JK, Liu C. Serotonergic Control of Metabolic Homeostasis. Front Cell Neurosci. 2017 Sep 20; 11:277. doi: 10.3389/fncel.2017.00277.
5. Timper K, Brüning JC. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. Dis Model Mech. 2017 Jun 1; 10(6):679–89. doi: 10.1242/dmm.026609.
6. Laviano A, Inui A, Marks DL, et al. Neural control of the anorexia-cachexia syndrome. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2008 Nov; 295(5):E1000–8. doi: 10.1152/ajpendo.90252.2008.
7. Mithieux G. Crosstalk between gastrointestinal neurons and the brain in the control of food intake. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2014 Oct; 28:739–44. doi: 10.1016/j.beem.2014.03.004.
8. Lafferty RA, Flatt PR, Irwin N. Emerging therapeutic potential for peptide YY for obesity-diabetes. Peptides. 2018 Feb; 100:269–74. oi: 10.1016/j.peptides.2017.11.005.
9. St-Onge MP. Sleep-obesity relation: underlying mechanisms and consequences for treatment. Obes Rev. 2017 Feb; 18 (Suppl 1):34–9. doi: 10.1111/obr.12499.
10. Sohn J. W. Network of hypothalamic neurons that control appetite. BMB Rep. 2015 Apr; 48:229–33. doi: 10.5483/bmbrep.2015.48.4.272.
11. Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, et al. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. Nature. 2004 Apr; 428(6982):569–74. doi: 10.1038/nature02440.
12. Lu Y, Anderson HD. Cannabinoid signaling in health and disease. Can J Physiol Pharmacol. 2017 Apr; 95(4):311–27. doi: 10.1139/cjpp-2016-0346.
13. He W, Lam TK, Obici S, Rossetti L. Molecular disruption of hypothalamic nutrient sensing induces obesity. Nat Neurosci. 2006 Feb; 9(2):227–33. doi: 10.1038/nn1626.
14. Rossi MA, Stuber GD. Overlapping Brain Circuits for Homeostatic and Hedonic Feeding. Cell Metab. 2018 Jan; 27(1):42–56. doi: 10.1016/j.cmet.2017.09.021.
15. Mansour HA, Hassan WA, Georgy GS. Neuroinflammatory reactions in sickness behavior induced by bacterial infection: Protective effect of minocycline. J Biochem Mol Toxicol. 2018 Feb; 32. doi: 10.1002/jbt.22020.
16. Schebendach JE, Roth J. Nutrition in Eating Disorders. In: Raymond JL, Morrow K, editors. Krause and Mahan's Food & the Nutrition Care Process. 16th ed. Elsevier; 2023. p. 441-460.
17. Fairburn GC. Overcoming binge-eating, The Guilford Press, New-York; 1995.
18. Romila A, Popa M, editors. Manual de Diagnostic şi Statistică a Tulburărilor Mintale, Ediţia a IV-a, Editura Asociaţiei Psihiatrilor Liberi din România, Bucureşti; 2003.
19. Stunkard AJ, Allison KC. Two forms of disordered eating in obesity: binge eating and night eating. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003 Jan; 27(1):1–12. doi: 10.1038/sj.ijo.0802186.

20. Cerú-Björk C, Andersson I, Rössner S. Night eating and nocturnal eating-two different or similar syndromes among obese patients? Int J Obes Relat Metab Disord. 2001 Mar; 25(3):365–72. doi: 10.1038/sj.ijo.0801552.
21. Martin CK, O'Neil PM, Pawlow L. Changes in food cravings during low-calorie and very-low-calorie diets. Obesity (Silver Spring). 2006 Jan; 14(1):115–21. doi: 10.1038/oby.2006.14.
22. Catalina Zamora ML, Bote Bonaechea B, García Sánchez F, Ríos Rial B. Ortorexia nerviosa. Un nuevo trastorno de la conducta alimentaria? [Orthorexia nervosa. A new eating behavior disorder?]. Actas Esp Psiquiatr. 2005 Jan-Feb; 33(1):66–8. Spanish. PMID: 15704033.

Capitolul 45.6. Educația nutrițională

Liana Iordan

Educația nutrițională constituie o componentă esențială a managementului integrat al unui număr mare de boli cronice, având un rol determinant în formarea comportamentelor favorabile controlului bolilor. În contextul unei boli cronice cu evoluție progresivă, precum diabetul zaharat sau alte boli metabolice și cardiovasculare, intervenția educațională se impune ca un demers sistematic, centrat pe pacient, orientat către dobândirea de cunoștințe, abilități și aptitudini necesare auto-gestionării eficiente a afecțiunii.[1]

În lipsa unei educații nutriționale adecvate, pacientul este expus riscului decompensărilor diverselor afecțiuni, a apariției complicațiilor și a deteriorării calității vieții, în condițiile în care responsabilitatea zilnică a managementului bolii îi revine în mod direct.[2] Prin urmare, educația nutrițională nu se limitează la transferul informațional, ci presupune o abordare comportamentală și psiho-socială complexă, susținută de o echipă multidisciplinară.[3]

Concomitent cu tratamentul farmacologic, intervențiile educaționale trebuie să vizeze dezvoltarea rezilienței psihologice, a încrederii în capacitatea de autogestionare și a unei relații constructive cu echipa medicală.[4]

45.6.1. Procesul de adaptare psihologică post-diagnostic

Acceptarea diagnosticului unei boli cronice implică parcurgerea unui proces adaptativ cu substrat psiho-emoțional semnificativ. Acest proces poate fi descris prin modelul etapelor reacției la pierdere propus de Kübler-Ross, care include: negarea, furia, negocierea, depresia și acceptarea.[5]

Faza inițială de negare poate determina amânarea inițierii tratamentului sau minimalizarea riscurilor asociate bolii. Ulterior, stadiul de furie poate genera comportamente defensive sau acuzatorii. În etapa de negociere, pacientul manifestă disponibilitatea pentru ajustări selective ale stilului de viață, adesea în funcție de simptomele resimțite. Depresia, frecvent întâlnită în această succesiune, este asociată cu o percepție negativă asupra calității vieții și asupra viitorului. Etapa finală, cea a acceptării, permite integrarea bolii în identitatea personală și deschiderea față de intervențiile educaționale și terapeutice.[6]

În această dinamică, educația nutrițională joacă un rol central, oferind repere raționale și sprijin emoțional care facilitează tranziția pacientului spre starea de echilibru psihologic necesară autogestionării bolii.[7]

45.6.2. Temporalitatea și continuitatea intervenției educaționale

Educația nutrițională trebuie inițiată imediat după diagnosticarea unei boli cronice, în special în cazul bolilor metabolice, și continuată pe termen lung, adaptându-se dinamic la evoluția bolii, la modificările terapeutice și la nevoile individuale ale pacientului. Aceasta presupune nu doar acumularea de cunoștințe, ci și consolidarea unor abilități practice care susțin autonomie și responsabilitate în deciziile privind alimentația și tratamentul.[8]

Internările, evaluările periodice sau episoadele de decompensare reprezintă contexte privilegiate pentru livrarea sau actualizarea mesajelor educaționale. În plus, particularitățile culturale, nivelul educațional, statusul cognitiv și suportul familial influențează profund receptivitatea la intervenție și trebuie luate în considerare în planificarea procesului educational.[9]

45.6.3. Conținutul și structura educației nutriționale

Un program educațional comprehensiv adresat persoanelor cu boli cronice, în special metabolice, trebuie să acopere următoarele arii tematice esențiale:

- Elemente de fiziopatologie: înțelegerea mecanismelor de apariție și progresie a bolii;
- Nutriție aplicată: identificarea surselor alimentare de nutrienți care trebuie restricționați, respectiv de nutrienți recomandați;
- Tratament farmacologic: administrarea corectă a medicației, monitorizarea efectelor adverse, interacțiuni medicamentoase și alimentare;
- Automonitorizarea parametrilor clinici și biologici la domiciliu (tensiune arterială, frecvență cardiacă, greutate, tranzit intestinal, diureză, glicemie etc.): utilizarea echipamentelor de monitorizare, interpretarea valorilor, ajustarea intervențiilor;
- Recunoașterea și gestionarea complicațiilor: de exemplu, recunoașterea și intervenția în cazul unei hipoglicemii.[10]

Programele educaționale trebuie actualizate în funcție de nivelul de progres al pacientului, de apariția unor comorbidități sau de modificările în ghidurile de practică.[11]

45.6.4. Modalități de instruire și abordări pedagogice

Transmiterea educației nutriționale poate fi realizată individual sau în grup, în funcție de particularitățile pacientului și de resursele disponibile. Intervențiile individuale sunt indicate în cazul pacienților cu deficite cognitive, alfabetizare scăzută sau nevoi complexe de consiliere. Programele de grup pot stimula motivația, sentimentul de apartenență și schimbul de experiență între pacienți.[12]

Strategiile pedagogice eficiente presupun utilizarea unui limbaj clar și accesibil, adaptarea conținutului la nivelul cognitiv al pacientului, implicarea activă a acestuia în procesul de învățare și evaluarea periodică a progresului.[13]

45.6.5. Factori limitativi ai eficienței educației nutriționale

Printre cele mai frecvente bariere în calea eficienței educației nutriționale se regăsesc: nivelul redus de alfabetizare, negarea diagnosticului, instabilitatea stilului de viață, prezența unor tulburări afective (anxietate, depresie), lipsa sprijinului social sau a resurselor materiale, precum și neîncrederea în instituțiile medicale.[13]

Identificarea acestor obstacole și dezvoltarea unor strategii personalizate de depășire (includerea familiei, consiliere psihologică, tehnologii mobile de suport educațional) sunt esențiale pentru creșterea aderenței pacientului la procesul educațional și, implicit, la tratament.

45.6.6. Schimbarea comportamentului alimentar: strategii practice și implicații psihosociale

Schimbarea comportamentului alimentar este recunoscută drept un proces multidimensional, influențat de o varietate de factori psihologici, sociali, economici și culturali.

În contextul actual, caracterizat printr-o prevalență crescută a bolilor cronice netransmisibile (diabet zaharat, obezitate, boli cardiovasculare, neoplazii etc.), modificarea comportamentelor alimentare devine o prioritate de sănătate publică. Promovarea unor modele alimentare sănătoase și durabile presupune nu doar furnizarea de informații, ci și dezvoltarea de intervenții personalizate și integrate, care să susțină schimbarea pe termen lung.

45.6.7. Modele teoretice ale schimbării comportamentului alimentar

În înțelegerea și facilitarea schimbării comportamentului alimentar, modelele teoretice oferă un cadru conceptual esențial.

Modelul transteoretic al schimbării, elaborat de Prochaska și Velicer, definește cinci stadii progresive prin care individul trece în procesul de schimbare: precontemplare, contemplare, pregătire, acțiune și menținere.[14] Trecerea de la un stadiu la altul nu este liniară, ci oscilantă, fiind influențată de factori intrinseci și extrinseci.

Complementar, teoria autoeficacității dezvoltată de Bandura subliniază rolul percepției propriei capacități de a iniția și menține o schimbare de comportament. Această teorie evidențiază faptul că indivizii cu un grad ridicat de autoeficacitate sunt mai predispuși să adopte și să susțină comportamente alimentare sănătoase, în ciuda obstacolelor întâlnite.[15]

Teoria comportamentului planificat și modelul cognitiv-social contribuie la înțelegerea complexității deciziilor alimentare și a variabilelor care le influențează: intenția, atitudinea, normele sociale și controlul perceput asupra comportamentului.[16,17]

45.6.8. Instrumente motivaționale și consilierea centrată pe persoană

Consilierea nutrițională eficientă necesită adaptarea intervențiilor la contextul individual. Interviul motivațional, introdus de Miller și Rollnick, reprezintă o abordare centrată pe pacient, menită să faciliteze explorarea ambivalenței și să susțină autonomia decizională a individului.[18] Prin utilizarea empatiei, a ascultării active și prin evitarea confruntării directe, această metodă încurajează reflecția internă și întărirea motivației intrinseci.

Stilul non-directiv al consilierii centrate pe persoană creează un climat de încredere și deschidere, elemente fundamentale pentru modificarea comportamentală de durată. Succesul consilierii este determinat nu doar de conținutul informațional transmis, ci mai ales de calitatea relației terapeutice.

45.6.9. Strategii educaționale și comportamentale în intervențiile nutriționale

Intervențiile eficiente presupun integrarea strategiilor educaționale cu cele comportamentale. Stabilirea unor obiective SMART (specifice, măsurabile, accesibile, relevante și încadrate în timp) contribuie la implicarea activă a individului în procesul de schimbare.[19]

Tehnici precum automonitorizarea aportului alimentar, identificarea emoțiilor asociate meselor și recunoașterea tiparelor disfuncționale sunt esențiale în intervențiile comportamentale.

Alte strategii includ întărirea pozitivă, restructurarea cognitivă și modelarea comportamentală. Acestea urmăresc dezvoltarea de abilități care să permită adoptarea unui comportament alimentar sănătos și durabil.

Adaptarea culturală a intervențiilor este, de asemenea, crucială pentru eficiența acestora, întrucât valorile și normele alimentare variază semnificativ între grupurile sociale.

45.6.10. Implicarea contextului social și familial în susținerea schimbării

Comportamentele alimentare sunt profund ancorate în mediul social. Familia, prietenii și comunitatea joacă un rol semnificativ în succesul sau eșecul unei intervenții. Suportul social facilitează menținerea schimbării prin oferirea de feedback pozitiv, modelare și încurajare reciprocă.

Implicarea grupului de apartenență în setarea obiectivelor nutriționale și în reorganizarea normelor familiale legate de alimentație poate consolida comportamentele sănătoase. Intervențiile

colective, cum ar fi grupurile de suport, atelierele educaționale sau rețelele comunitare, pot spori eficiența intervențiilor individuale.[20]

45.6.11. Evaluarea progresului și prevenirea recăderii

Procesul de schimbare comportamentală nu este liniar, ci fluctuant. Recăderea este o etapă firească, iar abordarea ei trebuie să fie constructivă. Evaluarea periodică a progresului, reevaluarea obiectivelor și ajustarea intervenției sunt necesare pentru a menține motivația și angajamentul pacientului. Este important ca recăderea să nu fie percepută ca un eșec, ci drept o oportunitate de învățare și recalibrare a strategiilor.

Rolul profesionistului în nutriție este esențial în furnizarea unui cadru suportiv, flexibil și centrat pe nevoile reale ale individului, în vederea facilitării unor transformări durabile ale stilului de viață.

Schimbarea comportamentului alimentar este un proces complex, care necesită intervenții multidisciplinare, adaptate contextului individual și social.

Integrarea teoriilor psihocomportamentale, a consilierii centrate pe persoană și a sprijinului social reprezintă elemente fundamentale în atingerea obiectivelor nutriționale.

Profesioniștii din domeniul nutriției joacă un rol strategic în ghidarea acestui proces, contribuind direct la îmbunătățirea stării de sănătate a populației și la reducerea poverii bolilor cronice.

Bibliografie:

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025 Jan; 48 (Suppl. 1):S86–S127. https://doi.org/10.2337/dc25-S005
2. Powers MA, Bardsley JK, Cypress M, et al. Diabetes Self-management Education and Support in Adults With Type 2 Diabetes: A Consensus Report of the American Diabetes Association, the Association of Diabetes Care & Education Specialists, the Academy of Nutrition and Dietetics, the American Academy of Family Physicians, the American Academy of PAs, the American Association of Nurse Practitioners, and the American Pharmacists Association. Diabetes Care. 2020 Jul; 43(7):1636–49. doi: 10.2337/dci20-0023.
3. Chrvala CA, Sherr D, Lipman RD. Diabetes self-management education for adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review of the effect on glycemic control. Patient Educ Couns. 2016 Jun; 99(6):926–43. doi: 10.1016/j.pec.2015.11.003.
4. Funnell MM, Robert M. Anderson RM. Empowerment and Self-Management of Diabetes. Clin Diabetes. 2024 Jul; 22 (3):123–27. https://doi.org/10.2337/diaclin.22.3.123.
5. Kübler-Ross E. On Death and Dying. New York: Macmillan; 1969.
6. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. Diabetes Care. 2001 Mar; 24(3):561–87. doi: 10.2337/diacare.24.3.561. PMID: 11289485.
7. Haas L, Maryniuk M, Beck J, et al.; 2012 Standards Revision Task Force. National standards for diabetes self-management education and support. Diabetes Care. 2014 Jan; 37 (Suppl 1):S144–53. doi: 10.2337/dc14-S144.
8. Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/.
9. Roglic G. WHO Global report on diabetes: A summary. International Journal of Noncommunicable Diseases. 2016 Apr-Jun 1; (1):3–8. Doi: 10.4103/2468-8827.184853.

10. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015 Jan; 38(1):140–9. doi: 10.2337/dc14-2441.
11. Steinsbekk A, Rygg LØ, Lisulo M, Rise MB, Fretheim A. Group based diabetes self-management education compared to routine treatment for people with type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis. BMC Health Serv Res. 2012 Jul 23; 12:213. doi: 10.1186/1472-6963-12-213.
12. Beck J, Greenwood DA, Blanton L, et al.; 2017 Standards Revision Task Force. 2017 National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support. Diabetes Educ. 2017 Oct; 43(5):449–64. doi: 10.1177/0145721717722968. Erratum in: Diabetes Educ. 2017 Dec; 43(6):650. doi: 10.1177/0145721717741482.
13. Renders CM, Valk GD, Griffin SJ, et al. Interventions to improve the management of diabetes in primary care, outpatient, and community settings: a systematic review. Diabetes Care. 2001 Oct; 24(10):1821–33. doi: 10.2337/diacare.24.10.1821.
14. Prochaska JO, Velicer WF. The transtheoretical model of health behavior change. Am J Health Promot. 1997 Sep-Oct; 12(1):38–48. doi: 10.4278/0890-1171-12.1.38.
15. Bandura, A. Self-Efficacy: The Exercise of Control. New York: W. H. Freeman; 1997.
16. Ajzen I. The Theory of Planned Behavior. Organizational Behavior and Human Decision Processes. 1991 Dec; 50:179–211. https://doi.org/10.1016/0749-5978(91)90020-T.
17. Schwarzer R. Modeling Health Behavior Change: How to Predict and Modify the Adoption and Maintenance of Health Behaviors. Applied Psychology 2008 Jan; 57:1–29. https://doi.org/10.1111/j.1464-0597.2007.00325.x.
18. Rollnick S, Miller WR, Butler CC. Motivational Interviewing in Health Care: Helping Patients Change Behavior. New York: The Guilford Press. 2008.
19. Glanz K, Rimer BK, Viswanath K. Health Behavior: Theory, Research, and Practice, 5th ed. San Francisco: Jossey-Bass; 2015.
20. Contento IR. Nutrition Education: Linking Research, Theory, and Practice, 3rd ed. Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning; 2016.

Capitolul 45.7. Elaborarea unei prescripții dietetice. Principii de dietoterapie

Denisa Pescari

Terapia medicală nutrițională, cunoscută și sub denumirea de dietoterapie, trebuie să respecte în mod riguros principiile fundamentale ale unei alimentații sănătoase.[1] Totodată, aceasta trebuie să fie individualizată și adaptată unor caracteristici specifice ale fiecărei persoane, care să contribuie la prevenirea, gestionarea sau ameliorarea bolilor.[2]

Prescripția nutrițională este elaborată pe baza evaluării nutriționale și reflectă necesarul individual de nutrienți, adaptat stilului de viață, obiceiurilor alimentare, obiectivelor propuse și contextului clinic.[3,4] Aceasta include recomandări privind aportul nutrițional din punct de vedere cantitativ și calitativ, precum și eventuale restricții sau ajustări specifice patologiei (dacă există).[5,6]

45.7.1. Etapele elaborării unei prescripții dietetice

Elaborarea unei prescripții dietetice cuprinde: evaluarea consumului energetic al organismului, a statusului nutrițional, a aportului alimentar, urmată de estimarea necesarului energetic din punct de vedere cantitativ și calitativ și, apoi, de elaborarea propriu-zisă a prescripției dietetice.[5]

Diagnosticul nutrițional cuprinde documentarea structurată, organizată sub forma P-E-S, unde P = identificarea problemei, E = etiologie, S = simptomatologie.[6]

Intervenția nutrițională cuprinde 8 domenii și prezintă 2 componente majore.[4,7-9] Domeniile intervenției nutriționale sunt: planificarea obiectivelor, planificarea prescripției, furnizarea alimentelor, educația nutrițională, consilierea nutrițională, coordonarea îngrijirii nutriționale, acțiunile nutriționale la nivel populațional, contextul în care are loc intervenția nutrițională.[6] Componentele intervenției nutriționale sunt reprezentate de:

- Planificare: intervenția nutrițională implică elaborarea unei prescripții nutriționale în funcție de resurse și de nivelul de prioritate conform diagnosticului nutrițional;
- Implementare: necesită comunicarea, aplicarea, monitorizarea și modificarea planului de îngrijire nutrițională, precum și evaluarea eficienței intervenției nutriționale.[5]

În cele ce urmează, vom prezenta câteva dintre aceste principii esențiale.

45.7.2. Estimarea necesarului energetic din punct de vedere cantitativ

Pentru fiecare persoană, este esențială asigurarea unui aport nutrițional corespunzător, din punct de vedere atât cantitativ (energie), cât și calitativ (macro-, micronutrienți), inclusiv în ceea ce privește aportul de lichide.[10] Dieta presupune adaptări calitative sau cantitative care trebuie astfel concepute încât să nu inducă carențe nutriționale.[11]

Necesarul energetic este definit ca aportul de energie din alimentație esențial pentru creșterea și menținerea integrității structurale și funcționale a organismului.[12] Acesta variază în funcție de: sex, vârstă, greutate, înălțime și nivelul de activitate fizică.[10,13,14] În absența activității fizice și a stimulilor psihici, necesarul energetic al organismului este reprezentat de rata metabolică bazală.[5,15] Pentru a putea elabora o prescripție dietetică trebuie calculat necesarul energetic, iar pentru aceasta, este necesar să apreciem cât mai exact consumul energetic al persoanei respective, estimând consumului energetic bazal și energia necesară pentru activitatea fizică (vezi capitolul 45.2). Pentru a putea face aceste estimări, trebuie cunoscută greutatea metabolic activă, a cărei apreciere pornește de la cea a greutății ideale. Pentru calculul greutății ideale există o serie de formule (vezi capitolul 45.2).

Energia necesară pentru activitatea fizică cuprinde cea pentru exercițiile fizice (activitate de tip fitness sau sportivă) și cea pentru activitățile cotidiene.[5,16] Este componenta cu cea mai mare

variabilitate interindividuală. Pentru a calcula energia consumată prin activitate fizică, aceasta trebuie estimată corect, motiv pentru care pacientul trebuie interogat în acest sens.

45.7.3. Stabilirea necesarului nutrițional din punct de vedere calitativ

Prescripția nutrițională oferită pacientului trebuie să includă informații precise nu doar despre aportul energetic, ci și despre aportul de nutrienți, cantitatea aferentă fiecărui aliment, frecvența meselor, aspecte de gastrotehnie.[5] Susținută de interdependențele dintre nutrienți, diversitatea alimentară poate influența statusul nutrițional, starea de sănătate și susceptibilitatea la diverse boli. Pentru a putea elabora o prescripție dietetică adecvată, este necesară cunoașterea atât a standardelor de aport nutrițional, cât și a principiilor fiziologice care le fundamentează.[17]

În mod prioritar, recomandările nutriționale trebuie să sublinieze aspectele pozitive referitoare la cantitatea, tipul și momentul consumului alimentelor recomandate în prescripția nutrițională și, ulterior, vor fi introduse eventualele restricții.[18] Această abordare va reduce riscul de refuz sau de non-aderență din partea pacientului.[18,19] Astfel, strategia nutrițională va fi realizată în mod individualizat.[20]

Se recomandă adaptarea prescripției dietetice la preferințele alimentare și culinare ale pacientului, însă, în măsura în care nu este compromis obiectivul terapeutic principal, și anume respectarea cerințelor legate de patologia acestuia.[21] În plus, scopul pregătirii culinare a alimentelor este de a crește toleranța acestora din perspectivă termică, chimică și mecanică și de a proteja funcția organelor afectate.[5,22]

45.7.4. Adaptări esențiale frecvent întâlnite în *prescripția dietetică*

În general, în funcție de obiectivele terapeutice urmărite, prescripția nutrițională necesită ajustarea unuia sau mai multor parametri alimentari.[23] În majoritatea strategiilor dietetice aplicate în practica curentă, intervențiile nutriționale vizează: modificarea aportului energetic total, restricționarea consumului unui anumit macronutrient sau ajustarea consistenței și compoziției alimentației.[24]

În continuare, prezentăm cele mai frecvente modificări întâlnite în practica nutrițională.

Ajustarea aportului energetic se realizează în funcție de statusul nutrițional al pacientului. Se recomandă o dietă hipercalorică în cazurile de denutriție, respectiv o dietă hipocalorică în situațiile de suprapondere sau obezitate. Aceste aspect sunt detaliate în capitolele dedicate.

Ajustarea cantitativă a unui nutrient sau aliment este o intervenție dietetică cu caracter profilactic sau terapeutic frecvent folosită în practica curentă.[11] În general, aceste tipuri de diete sunt restrictive și sunt recomandate în situații în care eliminarea sau restricția alimentului sau a nutrientului este imperios necesară. În continuare vor fi detaliate câteva tipuri de diete din această categorie.

45.7.4.1. Dieta hipolipidică

Este recomandată în principal în dislipidemii și în afecțiuni asociate cu malabsorbția lipidelor.[25]

45.7.4.2. Dieta hipoproteică

Constituie o intervenție dietetică esențială în gestionarea unor boli, precum boala cronică de rinichi în stadii avansate, encefalopatia hepatică și unele erori congenitale de metabolism.[26,27] În boala cronică de rinichi stadiile 3-5, este recomandat un aport de proteine de 0,6 g/kgc/zi, cu scopul întârzierii progresiei bolii.[28] În encefalopatia hepatică, restricția proteinelor este recomandată cu scopul evitării acumulării amoniacului și a altor metaboliți toxici.[29-31] Dieta hipoproteică este recomandată și în unele afecțiuni genetice rare, precum fenilcetonuria sau leucinoza, cu restricționarea unor aminoacizi specifici.[32] Nu se recomandă un aport proteic de sub 40 g/zi, pentru a evita deficitul de aminoacizi esențiali.[33,34]

45.7.4.3. Dieta cu restricție de glucide cu absorbție rapidă

Se recomandă în cazurile în care se dorește prevenirea apariției hiperosmolarității gastrice sau duodenale.[35] Această recomandare este fundamentată de faptul că glucidele rapid absorbabile duc la creșterea bruscă a osmolarității intraluminale din tractul digestiv, favorizând apariția simptomatologiei gastrointestinale (distensie, diaree, greață), situație întâlnită, de exemplu, după intervenții de chirurgie metabolică.[35] Acest tip de dietă se mai recomandă și în cazurile de hipoglicemii funcționale sau atunci când este necesară evitarea hiperglicemiei postprandiale.[36] Ghidurile actuale recomandă și pentru populația generală un consum de glucide simple de sub 10% (chiar sub 5%) din aportul energetic zilnic total.[37]

45.7.4.4. Dieta cu aport redus de fibre

Definită printr-un aport de fibre limitat la 10 g/zi, este recomandată în anumite contexte clinice (exacerbarea bolilor inflamatorii intestinale, înainte de proceduri gastrointestinale precum colonoscopie, stenoze intestinale, postoperator, în caz de sindrom diareic acut). Ea este folosită pe termen scurt, cu scopul de a crește timpul de tranzit intestinal și de a scădea volumul reziduurilor alimentare.[38] Ulterior, aportul de fibre va fi reintrodus treptat în alimentația pacientului până când se atinge nivelul optim recomandat.

45.7.4.5. Dieta cu conținut redus de lactoză

Este esențială pentru persoanele diagnosticate cu intoleranță la lactoză, boală determinată de deficitul lactazei intestinale.[39-41] Galactozemia constituie o indicație absolută de exlcudere completă a lactozei din alimentație.[42]

45.7.4.6. Dieta hiposodată

Este prescrisă în bolile cardiovasculare și renale în funcție de stadiile evolutive.[43] În orice prescripție dietetică trebuie menționată cantitatea recomandată de clorură de sodiu (NaCl). Se va insista asupra alimentelor cu conținut evident crescut de sare, cât și asupra celor cu conținut mascat, precum produsele cu agenți de conservare. În populația generală, recomandarea privind aportul zilnic de NaCl este de 5-6 g/zi (echivalentul a 1500-2300 mg sodiu/zi).[44] Restricții mai severe se recomandă doar în anumite afecțiuni specifice (insuficiență cardiacă cu edeme, ascită etc.).[45-47]

45.7.4.7. Dieta de excludere a glutenului

Este prescrisă pentru pacienții cu boală celiacă. Aceasta trebuie urmată toată viața și necesită excluderea în totalitate a glutenului.[48,49] Glutenul este o proteină găsită în majoritatea cerealelor (grâu, secară, orz).[48,50] Pentru evitarea totală, este recomandată citirea atentă a etichetelor nutriționale, pentru că există posibilitatea ca anumite produse să conțină gluten.[48,51,52]

45.7.4.8. Dieta în caz de alergii alimentare

Este o subcategorie specifică a dietelor de eliminare și impune excluderea completă a alimentului responsabil de apariția reacțiilor alergice.[53] Acestea constituie rezultatul unui răspuns imun specific și apar în mod repetat după fiecare expunere la alimentul respectiv.[54] Cele mai frecvente alimente care determină declanșarea reacțiilor alergice sunt: oleaginoasele, crustaceele, ciocolata.[55,56] Este extrem de important de a diferenția o alergie de o intoleranță alimentară.[56]

Ajustarea consistenței alimentelor reprezintă o altă etapă importantă în prescripția dietetică. Din această perspectivă, există diete cu consistență semisolidă și diete cu consistență complet lichidă.[57,58]

45.7.4.9. Dieta lichidă completă

Este prescrisă în cazuri selecționate și se bazează strict pe aport de lichide. Din această categorie face parte și dieta lichidă clară, care este mai puțin permisivă și include exclusiv lichide neopace.[59] Aceste categorii de intervenții nutriționale sunt recomandate în următoarele contexte clinice: boli ale

tractului gastrointestinal, inclusiv tulburări de masticație (frecvente la vârstnici), disfagie, stricturi esofagiene, după intervenții chirurgicale în sfera digestive,[60] în caz de pregătire pentru colonoscopie.[61]

45.7.4.10. Dieta semisolidă

Oferă un aport alimentar mai echilibrat și variat comparativ cu dieta integral lichidă.[62] Aceasta este prescrisă în tulburările de deglutiție, stricturi esofagiene sau stenoze duodenale.[62,63] În general, utilizarea suplimentelor alimentare nu este necesară, întrucât dieta semisolidă poate asigura aportul adecvat din punct de vedere nutrițional atunci când este corect prescrisă.[64] Este permis consumul variat de carne de calitate superioară sub forma de piureuri.[62] Totodată, sunt acceptate lactatele și sursele de amidon (cartofi, pâinea albă, cereale rafinate), cu excluderea surselor bogate în fibre alimentare. Legumele pot fi integrate, însă necesită preparare termică corectă, iar fructele atât proaspete, cât și din conserve pot fi consumate fără coajă. Aceste alimente sunt bine tolerate și acceptate de pacient.[63]

O altă componentă crucială în elaborarea prescripției nutriționale o reprezintă frecvența și orarul meselor. Adaptarea orarului meselor la stilul de viață al pacientului, cum ar fi programul de lucru în ture (inclusiv turele de noapte) deține un rol major, fără de care prescripția nu ar putea fi realizată.

Administrarea alimentelor pe căi alternative precum nutriția enterală sau nutriția parenterală este dezvoltată în capitolul 45.8.

În concluzie, dietoterapia constituie pilonul fundamental al majorității bolilor, însă eficiența sa depinde în principal de aplicarea științifică și riguros fundamentată. Pentru a aduce beneficii reale pacientului, prescripția nutrițională trebuie să fie individualizată, adaptată atât nevoilor, cât și condițiilor clinice asociate. De asemenea, prescripția dietetică impune competențe teoretice avansate, experiență practică și disponibilitate în oferirea informațiilor clare, într-un mod răbdător și precis din partea profesionistului (medic sau dietetician).

Bibliografie:

1. Slawson DL, Fitzgerald N, Morgan KT. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: the role of nutrition in health promotion and chronic disease prevention. J Acad Nutr Diet. 2013 Jul; 113(7):972–79. doi:10.1016/j.jand.2013.05.005.
2. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. Diabetes Care. 2019 May; 42(5):731–54. doi:10.2337/dci19-0014.
3. Kesari A, Noel JY. Nutritional assessment [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan– [updated 2023 Apr 10; cited 2025 Jun 17]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580496/.
4. Academy of Nutrition and Dietetics. Nutrition Intervention. In: Nutrition Care Process. EatRightPRO [Internet]. [cited 2025 Jun 13]. Available from: https://www.eatrightpro.org/practice/nutrition-care-process/nutrition-intervention.
5. Raymond JL, Morrow K, editors. Krause and Mahan's Food & the Nutrition Care Process. 16th ed. St. Louis (MO): Saunders (Elsevier); 2022.
6. Academy of Nutrition and Dietetics Evidence Analysis Library. Nutrition Diagnosis: whenever possible, a nutrition diagnostic statement is written in a PES format that states the Problem (P), the Etiology (E), and the Signs & Symptoms (S). In: Nutrition Diagnosis. Evidence Analysis Library [Internet]. 2006 [cited 2025 Jun 13]. Available from: https://www.eatrightpro.org/practice/nutrition-care-process/ncp-overview/nutrition-diagnosis.
7. Academy of Nutrition and Dietetics. NCP Step 3: Nutrition Intervention Snapshot. Nutrition Care Manual [Internet]. [cited 2025 Jun 13]. Available from: https://www.nutritioncaremanual.org.
8. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clin Nutr. 2017 Feb; 36(1):49–64. doi:10.1016/j.clnu.2016.09.004.

9. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M; ESPEN Committee. ESPEN guideline on hospital nutrition. Clin Nutr. 2003 Aug; 22(4):354–85. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.09.039.
10. Valizade Hasanloei MA, Vahabzadeh D, Shargh A, Atmani A, Alizadeh Osalou R. A prospective study of energy and protein intakes in critically ill patients. Clin Nutr ESPEN. 2018 Feb; 23:162–6. doi:10.1016/j.clnesp.2017.10.007.
11. Antener I, Verwilghen AM, van Geert C, Mauron J. Dietary treatment of malnutrition. Balance-sheets of the main nutrients. Part II. Int J Vitam Nutr Res. 1977; 47(2):167–199. PMID: 881298.
12. Human energy requirements: report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Food Nutr Bull. 2005 Mar; 26(1):166. PMID: 15810802.
13. Faizan U, Rouster AS. Nutrition and Hydration Requirements in Children and Adults [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan– [updated 2023 Aug 28; cited 2025 Jun 17]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562207/.
14. Bhupathiraju SN, Hu FB. Nutritional Requirements. In: Merck Manual Professional Edition [Internet]. 2025 [cited 2025 Jun 13]. Available from: https://www.merckmanuals.com/professional/nutritional-disorders/nutrition-overview/nutritional-requirements.
15. Kumagai M, Yahagi N. Basal Metabolic Rate. In: Gellman MD, Turner JR, editors. Encyclopedia of Behavioral Medicine. New York (NY): Springer; 2013.
16. Levine JA. Nonexercise activity thermogenesis (NEAT): environment and biology. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004 May; 286(5):E675–85. doi:10.1152/ajpendo.00562.2003. Erratum in: Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005 Jan; 288(1):E285. PMID: 15102614.
17. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M; Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine, The National Academies. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. J Am Diet Assoc. 2002 Nov; 102(11):1621–30. doi:10.1016/s0002-8223(02)90346-9. Erratum in: J Am Diet Assoc. 2003 May; 103(5):563. PMID: 12449285.
18. Endevelt R, Gesser-Edelsburg A. A qualitative study of adherence to nutritional treatment: perspectives of patients and dietitians. Patient Prefer Adherence. 2014 Feb 4; 8:147–54. doi:10.2147/PPA.S54799.
19. Carfora V, Morandi M, Catellani P. The Effect of Message Framing in Promoting the Mediterranean Diet: The Moderating Role of Eating Self-Efficacy. Foods. 2022 May; 11(10):1454. doi:10.3390/foods11101454.
20. Jinnette R, Narita A, Manning B, et al. Does Personalized Nutrition Advice Improve Dietary Intake in Healthy Adults? A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Adv Nutr. 2021 Jun 1; 12(3):657–69. doi:10.1093/advances/nmaa144.
21. Scott JG, Cohen D, DiCicco-Bloom B, et al. Speaking of weight: how patients and primary care clinicians initiate weight loss counseling. Prev Med. 2004 Jun; 38(6):819–27. doi:10.1016/j.ypmed.2004.01.001.
22. Steele CM, Alsanei WA, Ayanikalath S, et al. The influence of food texture and liquid consistency modification on swallowing physiology and function: a systematic review. Dysphagia. 2015 Feb; 30(1):2–26. doi:10.1007/s00455-014-9578-x.
23. Senkus KE, Dudzik JM, Lennon SL, et al. Medical nutrition therapy provided by a dietitian improves outcomes in adults with prehypertension or hypertension: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2024 Jun; 119(6):1417–42. doi:10.1016/j.ajcnut.2024.04.012.
24. Espinosa-Salas S, Gonzalez-Arias M. Nutrition: Macronutrient Intake, Imbalances, and Interventions. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 37603617.

25. Böhmer R. Steatorrhö. II. Fettmaldigestion (Fortsetzung)--Fettmalabsorpton--Störungen im enterozytären Fettstoffwechsel-Störungen des Lymphabflusses [Steatorrhea. II. Maldigestion of fats (contd)--malabsorption of fats--disorders of intracellular fat metabolism--disorders of lymph flow]. Med Welt. 1977 Nov; 28(46):1892–97. German. PMID: 593134.
26. Rhee CM, Ahmadi SF, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018 Apr; 9(2):235–45. doi:10.1002/jcsm.12264.
27. Merli M, Riggio O. Dietary and nutritional indications in hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis. 2009 Mar; 24(1):211–21. doi:10.1007/s11011-008-9127-0.
28. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. Am J Kidney Dis. 2020 Sep; 76(3 Suppl 1):S1–S107. doi:10.1053/j.ajkd.2020.05.006.
29. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. Clin Nutr.2019; 38(2):485–521. doi:10.1016/j.clnu.2018.12.022.
30. Singal AK, Wong RJ, Dasarathy S, et al. ACG Clinical Guideline: Malnutrition and Nutritional Recommendations in Liver Disease. Am J Gastroenterol. 2025 May 1; 120(5):950–72. doi:10.14309/ajg.0000000000003379.
31. Nguyen DL, Morgan T. Protein restriction in hepatic encephalopathy is appropriate for selected patients: a point of view. Hepatol Int. 2014 Sep 1; 8(2):447–51. doi:10.1007/s12072-013-9497-1.
32. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. Orphanet J Rare Dis. 2017 Oct 12; 12(1):162. doi:10.1186/s13023-017-0685-2.
33. European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. J Hepatol. 2019 Jan; 70(1):172–93. doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.024.
34. Faccioli J, Nardelli S, Gioia S, Riggio O, Ridola L. Nutrition Assessment and Management in Patients with Cirrhosis and Cognitive Impairment: A Comprehensive Review of Literature. J Clin Med. 2022 May 18; 11(10):2842. doi:10.3390/jcm11102842.
35. Tack J, Deloose E. Complications of bariatric surgery: dumping syndrome, reflux and vitamin deficiencies. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2014 Aug; 28(4):741–9. doi:10.1016/j.bpg.2014.07.010.
36. Hall M, Walicka M, Panczyk M, Traczyk I. Assessing Long-Term Impact of Dietary Interventions on Occurrence of Symptoms Consistent with Hypoglycemia in Patients without Diabetes: A One-Year Follow-Up Study. Nutrients. 2022 Jan; 14(3):497. doi:10.3390/nu14030497.
37. Breda J, Jewell J, Keller A. The Importance of the World Health Organization Sugar Guidelines for Dental Health and Obesity Prevention. Caries Res. 2019; 53(2):149–52. doi:10.1159/000491556.
38. Vanhauwaert FV, Matthys C, Verdonck L, De Preter V. Low-residue and low-fiber diets in gastrointestinal disease management. Adv Nutr. 2015 Nov 13; 6(6):820–7. doi:10.3945/an.115.009688.
39. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, Fox MR. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. Gut. 2019 Nov; 68(11):2080–91. doi:10.1136/gutjnl-2019-318404.
40. Vesa TH, Marteau P, Korpela R. Lactose intolerance. J Am Coll Nutr. 2000 Apr; 19(2 Suppl):165S–75S. doi:10.1080/07315724.2000.10718086.
41. Arola H. Diagnosis of hypolactasia and lactose malabsorption. Scand J Gastroenterol Suppl. 1994; 202:26–35. doi:10.3109/00365529409091742.
42. Welling L, Bernstein LE, Berry GT, et al. International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. J Inherit Metab Dis. 2017 Mar; 40(2):171–6. doi:10.1007/s10545-016-9990-5.

43. Spahia N, Rroji M, Idrizi A, Spasovski G, Barbullushi M. Sodium and water dynamics in the progression of chronic kidney disease: mechanisms and clinical significance. Int Urol Nephrol. 2024 Jun; 56(6):1953–63. doi:10.1007/s11255-023-03903-8.
44. World Health Organization. Guideline: Sodium Intake for Adults and Children. Geneva: WHO; 2012. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK133292/.
45. Collins AJ, Pitt B, Reaven N, et al. Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes. Am J Nephrol. 2017; 46(3):213–21. doi:10.1159/000479802.
46. Cappuccio FP, Campbell NRC, He FJ, et al. Sodium and Health: Old Myths and a Controversy Based on Denial. Curr Nutr Rep. 2022 Jun; 11(2):172–84. doi:10.1007/s13668-021-00383-z.
47. K/DOQI, National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. Am J Kidney Dis. 2000 Jun; 35(6 Suppl 2):S17–S104. doi:10.1053/ajkd.2000.v35.aajkd03517.
48. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, et al. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. Am J Gastroenterol. 2010 Jun; 105(6):1412–20. doi:10.1038/ajg.2010.10.
49. Török HP, Koletzko S. Update Zöliakie [Celiac disease: an update]. Inn Med (Heidelb). 2025 Feb; 66(2):165–73. doi:10.1007/s00108-024-01842-9.
50. Caeiro C, Pragosa C, Cruz MC, Pereira CD, Pereira SG. The Role of Pseudocereals in Celiac Disease: Reducing Nutritional Deficiencies to Improve Well-Being and Health. J Nutr Metab. 2022 Feb; 2022:8502169. doi:10.1155/2022/8502169.
51. Cardo A, Churruca I, Lasa A, et al. Nutritional Imbalances in Adult Celiac Patients Following a Gluten-Free Diet. Nutrients. 2021 Aug; 13(8):2877. doi:10.3390/nu13082877.
52. Rai S, Kaur A, Chopra CS. Gluten-Free Products for Celiac Susceptible People. Front Nutr. 2018 Dec; 5:116. doi:10.3389/fnut.2018.00116.
53. Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2015 May; 135(5):1114–24. doi:10.1016/j.jaci.2015.03.025.
54. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. J Allergy Clin Immunol. 2018 Jan; 141(1):41–58. doi:10.1016/j.jaci.2017.11.003.
55. NIAID-Sponsored Expert Panel; Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. J Allergy Clin Immunol. 2010 Dec; 126(6 Suppl):S1–58. doi:10.1016/j.jaci.2010.10.007.
56. Simons FE, Ardusso LR, Bilò MB, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. World Allergy Organ J. 2011 Feb; 4(2):13–37. doi:10.1097/WOX.0b013e318211496c.
57. Range TL, Samra NS. Full Liquid Diet [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan– [updated 2023 Mar 6]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554389/.
58. Cichero JA, Lam P, Steele CM, et al. Development of International Terminology and Definitions for Texture-Modified Foods and Thickened Fluids Used in Dysphagia Management: The IDDSI Framework. Dysphagia. 2017 Apr; 32(2):293–314. doi:10.1007/s00455-016-9758-y.
59. Oates JR, Sharma S. Clear Liquid Diet. 2023 Jun 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 30860735.
60. Reyes-Torres CA, Castillo-Martínez L, Ramos-Vázquez AG, et al. Effect of a texture-modified and controlled bolus volume diet on all-cause mortality in older persons with oropharyngeal dysphagia:

Secondary analysis of a randomized controlled trial. Nutr Clin Pract. 2024 Jun; 39(3):665–72. doi:10.1002/ncp.11052.
61. Nguyen DL, Jamal MM, Nguyen ET, Puli SR, Bechtold ML. Low-residue versus clear liquid diet before colonoscopy: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Gastrointest Endosc. 2016 Mar; 83(3):499–507.e1. doi:10.1016/j.gie.2015.09.045.
62. McCarty EB, Chao TN. Dysphagia and Swallowing Disorders. Med Clin North Am. 2021 Sep; 105(5):939–54. doi:10.1016/j.mcna.2021.05.013.
63. Staudacher HM, Kurien M, Whelan K. Nutritional implications of dietary interventions for managing gastrointestinal disorders. Curr Opin Gastroenterol. 2018 Mar; 34(2):105–11. doi:10.1097/MOG.0000000000000421.
64. Raheem D, Carrascosa C, Ramos F, Saraiva A, Raposo A. Texture-Modified Food for Dysphagic Patients: A Comprehensive Review. Int J Environ Res Public Health. 2021 May 12; 18(10):5125. doi:10.3390/ijerph18105125.

Capitolul 45.8. Nutriția enterală și parenterală

Alexandra Sima

Nutriția artificială reprezintă administrarea suportului nutrițional pe cale enterală sau parenterală, în scopul de a menține sau reface statusul nutrițional.[1]

În general, se vorbește despre nutriție artificială atunci când nutriția per os fiziologică nu este posibilă sau nu este suficientă pentru a asigura necesarul de nutrienți la persoana respectivă.

45.8.1. Indicațiile suportului nutrițional

Categoriile de persoane care au indicație de suport nutrițional sunt reprezentate de pacienții malnutriți și de cei cu risc crescut de malnutriție, definit, conform Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), pentru adulți, ca oricare dintre următoarele situații:[1]

- indice de masa corporală (IMC) <18,5 kg/m^2;
- scădere ponderală neintenționată >10% în ultimele 3-6 luni sau IMC <20 kg/m^2 și scădere ponderală neintenționată >5% în ultimele 3-6 luni;
- pacienți care nu au mâncat sau, cel mai probabil, nu vor mânca pentru o perioadă mai lungă de 5 zile.

Nutriția enterală se definește ca modalitatea de a furniza necesarul de nutrienți pe calea tractului gastrointestinal, prin intermediul unui abord (tub, stomă) care va permite administrarea nutrienților distal de cavitatea bucală.

Nutriția parenterală se definește ca modalitatea de a furniza necesarul de nutrienți pe cale intravenoasă.

Utilizarea tractului gastrointestinal se preferă când acest lucru este posibil, pentru că această modalitate de administrare a nutrienților permite prezervarea integrității și a funcționalității mucoasei intestinale. Există studii care au arătat că, la pacienții critici, alimentarea prin intermediul tractului gastrointestinal atenuează catabolismul și menține funcția imună, scăzând riscul de complicații infecțioase.

Alimentația eminamente parenterală este recomandată pacienților la care funcția tractului gastrointestinal nu permite menținerea statusului nutrițional, existând risc de denutriție.

45.8.2. Nutriția enterală

45.8.2.1. Indicații

Indicațiile nutriției enterale sunt reprezentate de toate situațiile în care pacientul nu se poate alimenta corespunzător și are o funcționalitate adecvată a tractului gastrointestinal.[1-3] Acestea sunt:

- imposibilitatea de a mânca: disfagie (boală Parkinson, scleroză laterală amiotrofică), tulburări de deglutiție (accidente vasculare cerebrale, neoplazii de cap și gât), traumatisme (craniene, ale feței, cavității bucale, esofagului), anomalii congenitale, insuficiență respiratorie (cu sau fără ventilație mecanică), come de diverse etiologii, intervenții chirurgicale pe tractul gastrointestinal superior (de ex. esofagectomii);
- imposibilitatea de a mânca suficient: stări hipercatabolice (de ex. arsuri), neoplazii, boli cardiace (insuficiență cardiacă, boli cardiace congenitale), după intervenții chirurgicale sau traumatisme ale feței și ale cavității bucale, anorexia nervoasă, boli gastrointestinale (fibroză chistică, tulburări ale digestiei și absorbției de diverse cauze, gastropareză severă, boală Crohn, sindrom de intestin scurt cu rezecție minimă, pancreatită), tulburări metabolice.

45.8.2.2. Contraindicații

Contraindicațiile nutriției enterale sunt reprezentate de situațiile în care abordul tractului gastrointestinal nu este posibil sau nu este recomandat. Acestea pot fi absolute sau relative.[1] Cea mai importantă contraindicație este reprezentată de prezența unui tract gastrointestinal nefuncțional.[3]

Contraindicațiile absolute sunt: starea de şoc clinic manifest, absența funcției intestinale (cauzată de insuficiență, inflamație severă sau, uneori, stază postoperatorie), alte boli intestinale (obstrucţia intestinală completă, ileusul intestinului subţire, ischemia intestinală).

Contraindicațiile relative sunt: sindromul emetic, cu risc de aspirație, fistulele enteroenterale sau enterocutanate cu debit crescut (peste 500 ml/zi), obstrucţiile intestinale parţiale, diareea dificil de controlat, pancreatitele severe, hemoragiile digestive superioare, riscul crescut de infecții oportuniste.

În cazul pacienților cu demență severă, nu există dovezi că nutriția enterală ar duce la o ameliorare a calității vieții, a mortalității sau a ulcerațiilor de decubit.[4] Societatea Americană de Geriatrie nu recomandă utilizarea sondelor de alimentare la această categorie de persoane, existând riscul ca aceste sonde să crească gradul de agitație, ceea ce ar duce la necesitatea de contenție și la posibilitatea apariției de ulcerații de decubit.[5]

Există anumite situații în care este recomandată temporizarea inițerea alimentației enterale: instabilitate hemodinamică cu hipotensiune (tensiune arterială sistolică sub 60 mmHg), necesar de suport vasopresor, lactat seric cu valori în creștere.[6]

45.8.2.3. Momentul inițierii

Momentul optim de inițiere a alimentației enterale variază de la caz la caz. Se recomandă o inițiere precoce la pacienții malnutriți și cu risc de malnutriție.[7] În ceea ce privește pacienții critici, se recomandă începerea alimentației enterale în primele 24-48 de ore.[6]

Există studii care arată că, în numeroase afecțiuni, inițierea cât mai precoce a alimentației enterale (în lipsa contraindicațiilor) este asociată cu o evoluție mai favorabilă, inclusiv în cazul pacienților cu arsuri.[6]

45.8.2.3. Căi de administrare

Nutriția enterală se realizează prin plasarea unui tub sau a unei stome la un anumit nivel al tractului gastrointestinal, de obicei în stomac sau în intestinul subțire. Administrarea alimentației enterale se poate face gastric sau postpiloric (duodenal sau jejunal, adică distal de ligamentul lui Treitz).

Selectarea modului de abordare a tractului gastrointestinal depinde de mai mulți factori: perioada de timp preconizată de nutriție enterală, riscul de aspirație sau de îndepărtare accidentală a tubului, starea clinică a pacientului, statusul proceselor de digestie și de absorbție, eventuale intervenții chirurgicale anterioare care modifică anatomia tractului gastrointestinal, necesitatea unor intervenții chirurgicale în viitorul apropiat, afecțiunile pacientului. Majoritatea pacienților tolerează administrarea gastrică.[8] Pentru pacienții cu risc mare de aspirație, se recomandă administrarea postpilorică a alimentației.[8]

Factorii de risc pentru aspirație sunt reprezentați de imposibilitatea de a proteja căile respiratorii, ventilația mecanică, vârsta peste 70 de ani, poziția cu toracele neridicat, dificultățile în oferirea unei îngrijiri adecvate, deficitele neurologice, refluxul gastroesofagian, afectarea motilității gastrice.[6]

Alimentarea jejunală se preferă la pacienții cu pancreatită acută severă pentru evitarea stimulării vezicii biliare și a pancreasului, cu toate că date recente arată că nici alimentarea gastrică nu comportă un risc mai mare de mortalitate, complicații infecțioase sau evoluție nefavorabilă la acești pacienți.[9]

Durata preconziată de alimentare enterală influențează alegerea tipului de abord, durată scurtă fiind considerată o perioadă de 3-4 săptămâni (maximum 6 săptămâni).

Pentru administrarea pe termen scurt se folosesc sondele plasate la diverse niveluri.

Sonda nasogastrică este modalitatea cel mai frecvent folosită de administrare a nutriției enterale. Este utilizabilă doar la pacienții la care perioada de timp prevăzută pentru alimentația enterală este de maximum 3-4 săptămâni. Sonda se inseră prin nas, până în stomac. Există mai multe tipuri de sonde, care diferă în funcție de calibru, lungime, materialul din care sunt fabricate. Sondele sunt moi, flexibile, destul de bine tolerate de către pacient. Verificarea poziționării corecte a acestora se face prin aspirarea conținutului gastric, asociată cu auscultația și insuflația de aer în stomac sau prin efectuarea unei radiografii care confirmă poziția.[1,10]

Nutriția administrată pe calea sondei nasogastrice poate fi realizată fie prin administrarea unor bolusuri, fie prin infuzie continuă sau intermitentă. Avantajul sondei nasogastrice este, în primul rând, faptul că menține funcționalitatea normală a digestiei.

Sonda nasoduodenală sau nasojejunală se utilizează în cazurile în care pacienții nu tolerează alimentația introdusă în stomac (prezintă distensie abdominală sau vărsături). Sonda se plasează endoscopic (cel mai frecvent) sau intraoperator (în cadrul unei intervenții chirurgicale).

Pentru nutriția enterală pe termen lung se folosesc stome plasate la diverse niveluri ale tractului gastrointestinal (stomac sau intestin).

Gastrostoma sau jejunostoma se utilizează în situațiile în care nutriția enterală este necesară pentru o perioadă mai lungă de 3-4 săptămâni.[1] Are ca scop creșterea confortului pacientului și scăderea riscului de iritație la nivelul tractului gastrointestinal superior. Montarea acestor stome se poate realiza chirurgical sau endoscopic. Plasarea endoscopică poartă numele de gastrostomie sau jejunostomie percutanată endoscopică și constă din plasarea, sub anestezie, a sondei direct în stomac sau în jejun, prin peretele abdominal. Sonda este plasată endosopic și este scoasă prin peretele abdominal. Sondele au, în general, un diametru mai mare, pentru admnistrarea mai facilă a substanțelor nutritive. În anumite situații specifice, se pot utiliza sonde duale, gastrojejunale.

45.8.2.4. Soluții administrate

Soluțiile cu administrare enterală pot fi clasificate în soluții standard, soluții elementare sau semi-elementare, soluții specifice pentru anumite afecțiuni, soluții blenderizate și soluții modulare. Alegerea unui anumit tip de soluție se face ținând cont de necesarul nutritiv al pacientului, de statusul funcțional al tractului gastrointestinal și de starea clinică.[11]

Formulele standard (formule enterale polimerice) conțin macronutrienți (1-2 kcal/mL), nu conțin lactoză. Există și formule cu un conținut caloric mai mare (1,5-2 kcal/mL) folosite în cazul pacienților la care se impune o restricție de lichide și la cei care nu tolerează un volum mai mare de soluții nutritive.[6]

Formulele elementare și semi-elementare conțin proteinele sub formă de oligopeptide și lipidele sub formă de trigliceride cu lanț scurt și/sau ulei de pește. În general, conținutul în proteine al acestor formule este mai mare (până la 25-35% din conținutul caloric). Unele dintre aceste formule conțin și micronutrienți cu rol antioxidant (vitaminele C, D, E, seleniu) și acizi grași omega-3 (acid eicosapentaentoic și acid docosahexaenoic).[7] Unele formule au și adaos de glutamină, destinate în special pacienților critici sau cu arsuri.[8]

Există și posibilitatea de preparare la domiciliu a soluțiilor pentru nutriția enterală, prin blenderizare. Această variantă este contraindicată la pacienții imunodeprimați. Odată preparate, soluțiile trebuie folosite în maximum 2 ore și trebuie ca diametrul tubului să fie potrivit (peste 10-14 unități French). În plus, sunt nerecomandate îm caz de alergii alimentare multiple, de necesitatea unor restricții de lichide (sub 900 mL/zi) și în cazul jeunostomelor.[12]

45.8.2.5. Nutrienții în alimentația enterală

Proteinele. Cantitatea de proteine în diferitele formule variază de la 6% la 37% din conținutul energetic total. Sursele de proteine sunt, de obicei, cazeina, zerul și izolatul de proteine din soia.

Formulele standard conțin proteina ca atare, intactă, formulele elementare conțin di-, tripeptide și aminoacizi. Este important ca alimentația enterală să asigure un aport suficient de proteine, care, la pacienții critici, este de 1,2-2 g/kgc/zi.[13]

Glucidele. Conținutul de glucide variază între 30% și 85% din conținutul energetic total, cel mai frecvent situându-se între 50% și 60% din aportul caloric zilnic. Acestea sunt sub formă de amidon sau maltodextrine. Unele formule conțin și fibre, cu toate că utilizarea acestora este controversată. Există și formule care conțin fructooligozaharide și inulină, cu rol de prebiotice, împreună cu fibre. Fructoligozaharidele stimulează producția bifidobacteriilor benefice și, împreună cu fibrele, pot contribui la modificări benefice ale pH-ului colonic, ale microbiotei intestinale și ale concentrației acizilor grași cu lanț scurt. Un conținut prea mare de oligo-, di- și monozaharide fermentabile și polioli (FODMAP) poate favoriza diareea, în special la cei care primesc tratament antibiotic.[11] Nu se folosește lactoză.

Lipidele. Conținutul în lipide variază între 1,5% și 55% din conținutul energetic total. În formulele standard se utilizează ulei de canola, soia, șofran, acestea conținând în special trigliceride cu lanț lung, de tipul acizilor grași omega-3 (acid eicosapentaenoic și acid docosahexaenoic). Formulele elementare conțin cantități mici de lipide, în special sub formă de trigliceride cu lanț mediu. Acestea nu necesită săruri biliare sau lipază pancreatică pentru procesul de digestie și se absorb direct în circulația portală. Aproximativ 2-4% din necesarul caloric zilnic este necesar să provină din acidul linoleic și acidul alfa linolenic (acizi grași esențiali).

Vitaminele și mineralele. Majoritatea formulelor asigură un aport suficient (cantitatea zilnică recomandată) din toate vitaminele și mineralele. Aceste formule sunt adaptate în cazul unor afecțiuni. Când de folosesc soluții preparate la domiciliu este necesar adaosul de sare.

Lichidele. Necesarul de lichide la adult este de 1-1,5 mL/kcal/zi sau 30-35 mL/kgC/zi. În cazul în care formulele administrate nu conțin o cantitate suficientă de lichide, este necesar ca acestea să fie suplimentate.

45.8.2.6. Modalitatea de administrare

Administrarea soluțiilor de nutriție enterală se poate efectua în bolusuri sau prin administrare intermitentă sau continuă. Metoda de administrare se alege în funcție de starea clinică a pacientului, de calitatea vieții, de condițiile de viață.

Alimentația prin bolusuri se recomandă în cazul pacienților care au o evacuare gastrică normală și sunt stabili din punct de vedere clinic. Un bolus se administrează în 5-20 de minute, iar cantitatea administrată depinde de toleranța digestivă a pacientului și poate fi de aproximativ 500 ml per bolus. Se recomandă 3-4 bolusuri pe zi.[1]

Administrarea intermitentă se recomandă pacienților mobili și constă din administrarea a 4-6 prize de alimente pe zi, fiecare de câte 20-60 de minute și de câte 100-150 mL de soluție, inițial, cu creșterea ulterioară a volumului dacă pacientul tolerează.[1]

Administrarea în mod continuu se face prin intermediul unei pompe de infuzare. Această metodă este recomandată pentru pacienții care nu tolerează volumul de soluție care se administrează prin intermediul bolusurilor sau al nutriției intermitente, de exemplu pacienți cu afectarea funcției gastrointestinale din cauza unor afecțiuni, terapii sau intervenții chirurgicale. Alimentarea continuă se preferă în situațiile în care abordul este postpiloric. Rata de administrare se stabilește prin împărțirea volumului zilnic la numărul de ore de administrare. Necesită atenție în cazul în care pacientul este tratat cu medicamente care trebuie administrate pe stomacul gol. La pacienții critici, volumul administrat inițial este de 10-20 ml/oră, urmând a fi adaptat ulterior în funcție de toleranță.[13]

45.8.2.7. Complicații

Complicațiile nutriției enterale pot fi clasificate în funcție de mecanismul cauzator:[10,14]

- complicații care țin de acces: scurgere la nivelul stomei, stenoză, necroză sau ulcerație de presiune, eroziuni ale țesuturilor, pareze faringiene sau ale corzilor vocale, leziuni ale plămânului prin poziționarea incorectă a sondei, migrarea, dislocarea, ocluzia sau obstrucția sondei;
- complicații care țin de administrare: contaminare microbiană, plasare eronată a sondei, ceea ce poate duce la infecții, pneumonie de aspirație, peritonită, regurgitare, administrare inadecvată de diverse cauze;
- complicații gastrointestinale: constipație, întârzierea evacuării gastrice, volum rezidual gastric crescut, diaree, cel mai frecvent osmotică (în special dacă există sorbitol în soluțiile administrate), distensie abdominală, meteorism, crampe, balonare;
- complicații care țin de formulă și de rata de administrare: intoleranță la anumiți compuși, maldigestie și malabsorbție, grețuri și vărsături;
- complicații metabolice: interacțiuni între medicamente și alimente, tulburări ale homeostaziei glucidice (intoleranță la glucoză, hiper- sau hipoglicemie), tulburări ale stării de hidratare (des- sau hiperhidratare), tulburări electrolitice (hipo- sau hipernatremie, hipo- sau hiperpotasemie, hipo- sau hiperfosfatemie), deficite ale unor micronutrienți (cel mai frecvent, de vitamina B_1), sindromul de realimentare.

Pentru minimalizarea riscului de aspirație (a soluției de alimentare și a salivei), trebuie ca alimentarea pacientului să nu se facă în poziția culcată și ca, pentru 30 de minute după procesul de alimentare, pacientul să rămână cu toracele ridicat.

45.8.2.8. Monitorizare

Urmărirea pacientului cu alimentație enterală presupune examen clinic, pentru a identifica disconfort abdominal sau distensie la acest nivel, verificarea stării de hidratare, a poziției sondei, schimbarea sondei și a recipientelor atașate, monitorizarea tranzitului intestinal, a greutății corporale, a necesarului energetic și de nutrienți, urmărirea constantelor biologice (valorile serice ale sodiului, potasiului, fosforului, calciului, magneziului, creatininei, glicemiei). Această monitorizare are ca scop adaptarea corectă a alimentației enterale.[6,15]

45.8.3. Nutriția parenterală

45.8.3.1. Indicații

Nutriția parenterală este indicată în situațiile în care pacientul este incapabil de a avea un aport oral sau enteral suficient de nutrienți. Uneori, ea este utilizată complementar la alimentația orală sau enterală, pentru completarea necesarului energetic și de nutrienți, alteori, ea este singura cale de alimentație (nutriția parenterală totală).[16,17]

Cele mai obișnuite indicații ale nutriției parenterale sunt reprezentate de situațiile în care există o incompetență a tractului gastrointestinal sau de pacienții critici care nu au toleranță și accesibilitate enterale:

- incompetență a tractului gastrointestinal: boli intestinale: sindrom de intestin scurt (rezecție majoră), boli inflamatorii intestinale severe, ischemia intestinului subțire, atrezia intestinală, ileus postoperator persistent, pancreatită acută severă (cu intoleranță digestivă și la alimentația enterală), insuficiență hepatică severă, vărsături și diaree incoercibile, fistule de tract gastrointestinal distale cu debit mare, hemoragii gastrointestinale severe;
- pacienți critici fără toleranță și accesibilitate enterale: insuficiență multiplă de organ, traumatisme sau arsuri majore, transplant de măduvă osoasă, insuficiență respiratorie cu ventilație mecanică și malfuncție a tractului gastrointestinal, sindrom sever de wasting în cazul

pacienților cu boală cronică de rinichi în stadiul terminal sau supuși dializei, după intervenție chirurgicală de transplant de intestin subțire.

45.8.3.2. Căi de administrare

Alimentația parenterală poate fi administrată prin intermediul unui cateter venos periferic sau central. Accesul venos periferic se referă la plasarea cateterului într-o venă mică, de obicei la mână sau la antebraț, iar accesul venos central se referă la plasarea cateterului într-o venă mare, cu flux crescut.

Este important de reținut faptul că în venele periferice se pot administra doar soluții cu osmolaritate mai mică de 800-900 mOsm/L, preferabil chiar sub 600 mOsm/L, și că utilizarea unui abord venos periferic este limitat la o durată foarte scurtă de timp, cea mai frecventă complicație a acestuia fiind flebita.[18,19] De cele mai multe ori, nutriția prin intermediul unui cateter venos periferic se folosește doar ca o tranziție spre cateterul venos central sau spre nutriția enterală.

Administrarea soluțiilor de nutriție parenterală pe termen scurt se face prin intermediul unui cateter venos central cu lumen unic. Inserarea acestuia se face, cel mai frecvent, în vena subclaviculară, cu avansarea sa până când vârful ajunge în vena cavă superioară. Se pot folosi și venele jugulare interne și externe și venele femurale. Cateterul se poate insera și pe calea unui abord la nivelul venelor antebrațului și avansarea acestuia până în vena subclaviculară, cu vârful în vena cavă superioară. Înainte de utilizarea cateterului este obligatorie verificarea radiologică a poziției sale.

Pentru utilizarea pe termen lung se folosesc catetere cu lumen unic sau cu lumene multiple. Acestea se plasează în vena cefalică, subclaviculară sau jugulară internă, astfel încât să ajungă în vena cavă superioară.[20] Se creează un tunel subcutanat, astfel încât cateterul apare la suprafață tegumentului la o distanță de câțiva centimetri de locul în care pătrunde în venă, ceea ce are avantajul unei îngrijiri mai facile.

O altă modalitate de inserare a unui cateter pe termen lung este implantarea chirurgicală a unui port subcutanat, în locul în care s-ar găsi cateterul la capătul tunelului subcutanat. Pentru accesarea portului este necesar un tip special de ac. Porturile pot fi simple sau duble.

45.8.3.3. Soluțiile utilizate conțin nutrienți care pot fi administrați intravenos

Proteinele. Soluțiile de nutriție parenterală standard conțin toți aminoacizii esențiali și unii dintre cei neesențiali. Dintre cei neesențiali, de obicei sunt prezenți alanina și glicina și lipsesc aspartatul, glutamatul, cisteina și taurina. Soluțiile pentru copii conțin și taurină, acesta fiind condiționat esențial la această categorie de vârstă. Concentrația de aminoacizi în soluțiile de nutriție parenterală este de 3-20%. Cantitatea recomandată de proteine variază, de la 0,75 g/kgc/zi, la persoane relative sănătoase, până la 1,5 g/kgc/zi, la pacienții critici.[2]

Glucidele. Glucidele folosite în alimentația parenterală sunt reprezentate doar de glucoză, concentrația acesteia în diferitele soluții de nutriție parenterală fiind de 5-70%. La pacienții critici, rata maximă de infuzie de glucoză nu trebuie să depășească 5-6 mg/kgc/minut. Pe 24 de ore, cantitatea de glucoză administrată trebuie să fie, de obicei, de 3-5 g/kgc.[2] Când alimentația parenterală aduce 15-20% din totalul energetic din proteine, 20-30% din lipide și restul din glucide (50-60%), infuzia de glucoză nu trebuie să depășească această rată, pentru că o rată mai mare comportă risc de hiperglicemie, afectare hepatică și compromitere a funcției respiratorii.

Lipidele. Emulsiile lipidice pentru administrare intravenoasă conțin acizii grași esențiali (acidul linoleic și acidul alfa linolenic).[16,17] Este necesară monitorizarea nivelului seric al trigliceridelor și, dacă acesta depășește 400 mg/dL, se recomandă scăderea cantității de lipide administrată, iar la o valoare de peste 1000 mg/dL se recomandă sistarea administrării de emulsie lipidică. Toate emulsiile lipidice trebuie administrate printr-un filtru de 1,2 microni.[1] Cantitatea optimă de lipide este reprezentată de 20-30% din necesarul energetic zilnic, cu limitele admise de 25-40% din acest necesar, respectiv 0,7-1,5 g/kg/zi de lipide.[2]

Soluțiile de lipide, aminoacizi și glucoză pot fi administrate separat sau în amestec.

Mineralele. Necesarul zilnic de minerale în caz de nutriție parenterală totală este: calciu 10-15 mEq (200-300 mg), magneziu 8-20 mEq (100-250 mg), fosfat 20-40 mmol (1,9-3,8 g), sodiu 80-100 mmol/zi sau 1-2 mEq (23-46 mg)/kg corp + pierderile, potasiu 60-150 mmol/zi sau 1-2 mEq (39-78 mg)/kg corp, crom 10-15 µg, cupru 0,3-0,5 mg, mangan 60-100 µg, zinc 2,5-5 mg, seleniu 20-60 µg.[2,21,22]

Vitaminele. Conform Food and Drug Administration din Statele Unite ale Americii (FDA), necesarul zilnic de vitamine în cazul nutriției parenterale totale este: vitamina A 3300 U (1 mg), vitamina D 200 U (5 µg), vitamina E 10 U (10 mg), vitamina K 150 µg, vitamina B_1 6 mg, vitamina B_2 3,6 mg, vitamina B_3 40 mg, vitamina B_6 6 mg, vitamina B_7 60 µg, vitamina B_9 600 µg, vitamina B_{12} 5 µg, vitamina C 200 mg.[22]

Lichidele. În medie, cantitatea totală de lichide recomandată este de 1,5-3 l/zi, cu ajustări în plus sau în minus în funcție de starea individuală a fiecărui pacient.

Soluțiile utilizate în alimentația parenterală sunt diverse. Înainte de utilizarea lor, trebuie verificată osmolaritatea acestora, pentru a nu administra soluții cu osmolaritate crescută (peste 800-900 mOsm/l) în venele periferice. Exemple de soluții de nutriție parenterală sunt: soluții de aminoacizi de diverse concentrații (Aminosteril, Aminoplasmal, Aminoven), soluții de glucoză de diverse concentrații, emulsii lipidice de diverse concentrații (Intralipid, Lipofundin, Smoflipid), soluții de vitamine hidrosolubile și liposolubile (Soluvit, Vitalipid), soluții de microminerale (Addaven, Addamel), soluții de electroliți (KCl 7,45%, NaCl 0,9%, NaCl 5,85%, gluconat de calciu), soluții în amestec (Kabiven).[23]

45.8.3.4. Modalitatea de administrare

Pentru pacienții critici sau spitalizați, administrarea alimentației parenterale se face pe tot parcursul celor 24 de ore. În cazul alimentației parenterale pe termen lung, la domiciliu, se recomandă administrarea pe parcursul a 8-12 ore, pe parcursul nopții, de obicei, pentru a crește calitatea vieții pacienților.

45.8.3.5. Complicații[11,24-27]

Cele mai frecvente complicații sunt infecțiile la nivelul cateterelor sau contaminarea în timpul plasării acestora. Alte complicații posibile sunt: mecanice (embolie gazoasă, fistulă arterio-venoasă, leziunea plexului brahial sau a ductului toracic, plasarea incorectă a cateterului, perforație cardiacă, tromboflebită a unei vene centrale, endocardită, hemo-, pneumo- sau hidrotorax, hidromediastin, emfizem subcutanat), metabolice (deshidratare prin diureză osmotică, diselectrolitemii, hiper- sau hipoglicemie, dislipidemie, hiperamoniemie, hipo- sau hipercalcemie, hipo- sau hiperfosfatemie, hipomagneziemie, deficite de acizi grași esențiali, de vitamine și de minerale), gastrointestinale (litiază biliară, atrofia mucoasei intestinale, tulburări hepatice: steatoză, colestază).

45.8.3.6. Monitorizare[21]

Pentru evaluarea alimentației parenterale, se recomandă monitorizarea unor parametri clinici (greutatea corporală, starea clinică, temperatura, aspectul locului de inserție a cateterului) și biologici (nivelul seric de potasiu, sodiu, clor, calciu, magneziu, fosfor, trigliceride, glicemie, funcție renală, funcție hepatică, hemoleucogramă). Frecvența acestor evaluări depinde de afecțiunile pacientului și de evoluție.

45.8.4. Sindromul de realimentare

Este important de avut în vedere că, uneori, inițierea alimentației enterale sau parenterale se face la pacienți care anterior nu s-au alimentat corespunzător. În aceste situații, un aspect important este acela de a administra alimentația artificială progresiv, pentru a nu induce apariția sindromului de

realimentare. Acesta se însoțește de modificări ale nivelului seric al diferiților micronutrienți și de tulburări metabolice, hemodinamice și neuromusculare.

Sindromul de realimentare are drept cauză administrarea glucozei în plasma unor pacienților anabolici. Proliferarea unor țesuturi noi necesită cantități crescute de glucoză, potasiu, fosfor, magneziu și alți nutrienți esențiali pentru creșterea tisulară. Pătrunderea glucozei în celule va antrena și pătrunderea în celule a acestor electroliți, ceea ce va avea ca urmare scăderea concentrației lor serice. Dacă electroliții intracelulari nu sunt administrați în cantitate suficientă pentru acest necesar crescut generat de proliferarea tisulară, va apărea un nivel seric scăzut de potasiu, fosfor și magneziu, care reprezintă și modalitatea de diagnostic pentru acest sindrom (în special, hipofosfatemia).[28] Un alt element al cărui deficit este posibil în cazul sindromului de realimentare este vitamina B_1.

De aceea, înainte de inițierea nutriției enterale și, mai ales, a celei parenterale, este necesar de a determina valorile serice ale glucozei, magneziului, potasiului și fosforului și de a corecta eventualele tulburări înainte de inițierea alimentației artificiale. Ulterior, aceste valori trebuie monitorizate periodic.

Societatea Americană de Nutriție Parenterală și Enterală (ASPEN) a publicat criterii de risc pentru apariția sindromului de realimentare, riscul fiind cu atât mai mare cu cât IMC este mai mic, scăderea ponderală mai accentuată și mai rapidă, aportul caloric mai mic, pierderea de masă musculară mai mare, nivelurile serice de potasiu, magneziu și fosfor mai mici, mai multe comorbidități prezente.[29]

Pentru prevenția sindromului de realimentare se recomandă limitarea aportului inițial (primele 24 de ore) de glucoză la 100-150 g/zi sau 10-20 kcal/kg corp, corectarea deficitelor electrolitice înainte de administrarea de glucoză, creșterea progresivă a cantității de nutrienți administrată, monitorizarea frecventă a electroliților la pacienții cu risc crescut (la 12 ore, în primele 3 zile), administrarea de tiamină (vitamina B_1) 100 mg/zi, timp de câteva zile (în cazul în care cauza denutriției este asociată și cu risc de deficit de tiamină, administrarea acesteia va fi realizată timp de 5-7 zile, de exemplu în cazul celor cu consum nociv de alcool), monitorizarea la 4 ore, în prima zi, a semnelor vitale și zilnic a greutății corporale și a balanței energetice și hidrice.[29]

Bibliografie:

1. Ireton-Jones C, Russel ME. Food and Nutrient Delivery: Nutrition Support Methods. In: Raymond JL, Morrow K. Krause's Food & the Nutrition Care Process, 16th ed., Elsevier; 2023. p. 212–228.
2. Sobotka L (ed). Basics in Clinical Nutrition. 5th ed. Publishing House Galen; 2019.
3. Doley J. Enteral Nutrition Overview. Nutrients. 2022 May 24; 14(11):2180. doi: 10.3390/nu14112180.
4. Schwartz DB. Enteral Nutrition and Dementia Integrating Ethics. Nutr Clin Pract. 2018 Jun; 33(3):377–87. doi: 10.1002/ncp.10085.
5. American Geriatrics Society Ethics Committee and Clinical Practice and Models of Care Committee. American Geriatrics Society feeding tubes in advanced dementia position statement. J Am Geriatr Soc. 2014 Aug; 62(8):1590–3. doi: 10.1111/jgs.12924.
6. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al.; Society of Critical Care Medicine; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016 Feb; 40(2):159–211. doi: 10.1177/0148607115621863. Erratum in: JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016 Nov;40(8):1200. doi: 10.1177/0148607116670155.
7. Mueller CM, editor. The ASPEN Nutrition Support Core Curriculum. 3rd ed. American Society of Parenteral and Enteral Nutrition; Silver Spring, MD, USA; 2017.

8. Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr. 2019 Feb; 38(1):48–79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
9. Dutta AK, Goel A, Kirubakaran R, Chacko A, Tharyan P. Nasogastric versus nasojejunal tube feeding for severe acute pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Mar 26; 3(3):CD010582. doi: 10.1002/14651858.CD010582.pub2.
10. Cresci G. Enteral access. In: Charney P, Malone A, editors. Pocket guide to enteral nutrition, 2nd ed. Chicago; Academy of Nutrition and Dietetics; 2013. p 62.
11. Escuro AA, Hummell AC. Enteral Formulas in Nutrition Support Practice: Is There a Better Choice for Your Patient? Nutr Clin Pract. 2016 Dec; 31(6):709–22. doi: 10.1177/0884533616668492.
12. Novak P, Wilson KE, Ausderau K, Cullinane D. The use of blenderized tube feedings, Infant Child Adolesc Nutr. 2009; 1:21–3. doi:10.1177/1941406408329196.
13. Compher C, Bingham AL, McCall M, et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2022 Jan; 46(1):12–41. doi: 10.1002/jpen.2267. Erratum in: JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2022 Aug; 46(6):1458–9. doi: 10.1002/jpen.2419.
14. Russell M. Complications of enteral feedings. In: Charney P, Malone A, editors. Pocket guide to enteral nutrition, 2nd ed, Chicago; Academy of Nutrition and Dietetics; 2013. p 170.
15. Shelton M. Monitoring and evaluation of enteral feedings. In: Charney P, Malone A, editors. Pocket guide to enteral nutrition, 2nd ed 2, Chicago; Academy of Nutrition and Dietetics; 2013. p. 153.
16. Mundi MS, Nystrom EM, Hurley DL, McMahon MM. Management of Parenteral Nutrition in Hospitalized Adult Patients [Formula: see text]. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2017 May; 41(4):535–49. doi: 10.1177/0148607116667060. Erratum in: JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2017 May; 41(4):NP2. doi: 10.1177/0148607116675569.
17. Derenski K, Catlin J, Allen L. Parenteral Nutrition Basics for the Clinician Caring for the Adult Patient. Nutr Clin Pract. 2016 Oct; 31(5):578–95. doi: 10.1177/0884533616657650.
18. Sugrue D, Jarrell AS, Kruer R, et al. Appropriateness of peripheral parenteral nutrition use in adult patients at an academic medical center. Clin Nutr ESPEN. 2018 Feb; 23:117–21. doi: 10.1016/j.clnesp.2017.11.004.
19. Kovacevich DS, Corrigan M, Ross VM, et al. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Guidelines for the Selection and Care of Central Venous Access Devices for Adult Home Parenteral Nutrition Administration. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2019 Jan; 43(1):15–31. doi: 10.1002/jpen.1455.
20. Opilla M. Parenteral nutrition access. In: Ireton-Jones C, editor. Out-patient nutrition care and home nutrition support, Boca Raton, FL, CRC Press; 2016. p. 164.
21. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2009 May; 33:277–316. https://doi.org/10.1177/0148607109335234.
22. Vanek VW, Borum P, Buchman A, et al.; Novel Nutrient Task Force, Parenteral Multi-Vitamin and Multi–Trace Element Working Group; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. position paper: recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. Nutr Clin Pract. 2012 Aug; 27(4):440–91. doi: 10.1177/0884533612446706. Erratum in: Nutr Clin Pract. 2014 Oct; 29(5):701.
23. Berlana D. Parenteral Nutrition Overview. Nutrients. 2022 Oct 25; 14(21):4480. doi: 10.3390/nu14214480.
24. Buchman AL. Complications of long-term home total parenteral nutrition: their identification, prevention and treatment. Dig Dis Sci. 2001 Jan; 46(1):1–18. doi: 10.1023/a:1005628121546.

25. Stout SM, Cober MP. Metabolic effects of cyclic parenteral nutrition infusion in adults and children. Nutr Clin Pract. 2010 Jun; 25(3):277–81. doi: 10.1177/0884533610368701.
26. Roszali MA, Zakaria AN, Mohd Tahir NA. Parenteral nutrition-associated hyperglycemia: Prevalence, predictors and management. Clin Nutr ESPEN. 2021 Feb; 41:275–80. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.11.023.
27. Żalikowska-Gardocka M, Przybyłkowski A. Review of parenteral nutrition-associated liver disease. Clin Exp Hepatol. 2020 Jun; 6(2):65–73. doi: 10.5114/ceh.2019.95528.
28. Skipper A. Refeeding syndrome or refeeding hypophosphatemia: a systematic review of cases. Nutr Clin Pract. 2012 Feb; 27(1):34–40. doi: 10.1177/0884533611427916.
29. da Silva JSV, Seres DS, Sabino K, et al.; Parenteral Nutrition Safety and Clinical Practice Committees, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. Nutr Clin Pract. 2020 Apr; 35(2):178–95. doi: 10.1002/ncp.10474. Erratum in: Nutr Clin Pract. 2020 Jun; 35(3):584–5. doi: 10.1002/ncp.10491.

Capitolul 45.9. Principii de gastrotehnie

Salomeia Putnoky

Gastronomia este studiul relației dintre cultură și alimentație.

Gastrotehnia reprezintă arta și tehnica de a găti. Tehnicile de preparare a alimentelor nu sunt doar modalități de a produce mâncare, ci, în sine, o sursă potențială de hrană bună, cu elemente nutritive, aromă și efecte benefice pentru sănătate.

Diverse studii au arătat că oamenii care știu să gătească sunt capabili să facă alegeri mai sănătoase și că metodele de gătit, în termeni de tehnică și tradiții, sunt importante pentru studierea legăturii strânse dintre starea de sănătate și cultură, mediu și factori economici.[1-3]

Gătitul determină ca alimentele să fie ușor comestibile, digerabile și delicioase, să își păstreze calitățile nutritive și le oferă arome, mirosuri și culori noi. De asemenea, garantează siguranța alimentelor în ceea ce privește igiena, prin eliminarea sau reducerea microorganismelor sensibile la căldură și inactivarea substanțelor cu efecte potențial nedorite.

Gătitul are un rol social important, ritualul pregătirii alimentelor și reunirea familiei și prietenilor la masă contribuie la starea generală de bine. Convivialitatea este o componentă a stilului de viață mediteranean și a longevității.[4]

45.9.1. Efectele prelucrării termice asupra unor nutrienți

45.9.1.1. Efectele prelucrării termice asupra glucidelor

45.9.1.1.1. Caramelizarea

Este descompunerea termică prin brunificare a zaharurilor (reacție de piroliză); are loc la suprafața unor legume și fructe, la produse de cofetărie și patiserie (caramelul). Zaharoza pură începe să se descompună și să se caramelizeze de la 140°C, dar la aproximativ 180°C se generează aromele cele mai bogate. Caramelul ajuns la temperaturi peste 200°C are aspect neplăcut, închis la culoare și gust amar. Celelalte zaharide din alimente, cum ar fi maltoza, lactoza și fructoza se caramelizează la temperaturi variate, dar tot la valori înalte.[5,6] Deoarece sunt necesare temperaturi ridicate pentru brunificarea prin caramelizare, majoritatea alimentelor se rumenesc doar la exterior și numai prin aplicarea căldurii uscate și prin metode care utilizează grăsimi ca mediu de gătire (pâine, produse de patiserie, gogoși, cartofi prăjiți). Caramelizarea este un proces sigur pentru sănătate dacă este realizat la temperaturi controlate, dacă este evitată arderea (carbonizarea) zaharurilor și caramelul nu este combinat cu aditivi artificiali sau grăsimi. Adesea, produsele care conțin caramel sunt bogate în glucide și lipide (prăjituri, bomboane, produse de patiserie) și consumul acestora nu are justificare nutrițională, ar trebui să fie o tratație rară.

45.9.1.1.2. Gelatinizarea

Este procesul prin care amidonul din vegetale absoarbe apa și se umflă, se îngroașă și se clarifică ușor. Gelatinizarea are loc treptat, la o gamă de temperaturi, de la 55°C la 95°C, în funcție de tipul de amidon utilizat. Este procesul cel mai important la obținerea sosurilor și a produselor de panificație și patiserie.[5] Gelatinizarea amidonului favorizează digestia acestuia și face biodisponibili și alți nutrienți care se găsesc în granulele de amidon ale vegetalelor (1% din granule sunt minerale, proteine, lipide). Este de reținut că, după prelucrarea termică și apoi răcirea preparatelor, moleculele de amidon se rearanjează în structuri ordonate, dificil de digerat, adică amidon rezistent. Dacă se reîncălzesc preparatele (orez fiert, cartofi fierți, paste fierte etc.), amidonul redevine digerabil. Amidonul rezistent funcționează ca o fibră alimentară, având efecte pozitive în sănătatea colonului și a microbiotei intestinale, încetinește absorbția glucozei și a colesterolului, oferă sațietate.

Observații:

- Fierberea cartofilor sau a orezului și apoi răcirea la frigider timp de 12-24 de ore crește cantitatea de amidon rezistent. De exemplu, salata de cartofi, salata orientală sau salatele pe bază de paste și orez, cu legume, sunt opțiuni bune pentru a avea surse alimentare de fibre;
- Coacerea reduce amidonul rezistent, deoarece căldura uscată poate degrada structura rezistentă (de exemplu, cartofii fierți și apoi dați la cuptor pentru crusta crocantă);
- Acizii inhibă gelatinizarea. Un sos va deveni mai subțire, mai fluid dacă i se adaugă un acid (acid citric, acetic);
- Zaharurile încetinesc gelatinizarea; sosurile dulci (de vișine, de mere, de vanilie) sunt mai fluide.[7]

45.9.1.2. Efectele prelucrării termice asupra fibrelor alimentare

Prelucrarea termică (fierberea, coacerea) rupe structura fibrelor vegetale și înmoaie legumele și fructele. La fierberea legumelor și fructelor, fibrele solubile (pectina) se destructurează și produsul devine moale, fibrele devin mai accesibile bacteriilor din colon, îmbunătățind fermentația intestinală. Unele fibre insolubile (cum este hemiceluloza) se transformă parțial în fibre solubile. De exemplu, fierberea cerealelor integrale sau a leguminoaselor (linte, fasole) face fibrele mai moi și mai ușor de digerat.

Observații:

- Celuloza nu este afectată de prelucrarea termică;
- La fierberea legumelor, o parte dintre fibrele solubile trec în lichidul de gătire și se pierd dacă acesta nu este folosit (nu se recomandă a se arunca niciodată apa în care au fiert legumele; se va folosi la sosuri sau se va încorpora în garnituri); este de preferat gătirea la abur a legumelor delicate deoarece fibrele solubile și insolubile rămân în produs;
- Zahărul menține structura fermă a fibrelor și păstrează forma fructelor la gătire (compoturi, sosuri cu fructe);
- Bicarbonatul de sodiu și alte substanțe alcaline înmoaie fibrele, dar nu se vor folosi la gătit deoarece legumele vor apărea prea moi și apoase, neapetisante și vor pierde vitaminele odată cu apa.

45.9.1.3. Efectele prelucrării termice asupra proteinelor

Sub acțiunea căldurii, structura tridimensională a proteinelor se desface, proces numit denaturarea proteinelor. Nu numai căldura, dar și expunerea proteinelor într-un mediu acid sau la acțiunea unor enzime proteolitice (de exemplu, bromelaina din ananas sau papaina din papaya, labfementul folosit la coagularea cazeinei pentru obținerea brânzei etc.) pot favoriza denaturarea proteinelor. În urma denaturării, fragmentele proteice sunt atrase unele de altele și formează noi legături chimice. Este procesul de coagulare. Proteinele coagulate formează o rețea strânsă și devin ferme, tari. Majoritatea proteinelor din alimente încep să se denatureze și să coaguleze la temperaturi peste 50ºC (de ex. albușul coagulează la 65ºC, miozina din carne la peste 50ºC).[5-7]

Procesele de denaturare și coagulare sunt responsabile de schimbarea texturii alimentelor (un exemplu bun este coagularea albușului de ou) și sunt favorabile digestiei prin expunerea mai bună a lanțurilor proteice la acțiunea sucului gastric și a enzimelor digestive.

Denaturarea și coagularea proteinelor în urma prelucrării termice inactivează unii factori antinutriționali, cum este avidina din albușul de ou crud. Avidina blochează absorbția biotinei, are rol de antivitamina B_7.

Dacă proteinele sunt supuse unei prelucrări termice îndelungate, coagularea progresează, moleculele proteice se leagă prea strâns, se elimină apa reținută în aliment și textura devine dură, uscată (de ex. carnea devine greu de mestecat, ouăle devin „cauciucate”).

Când proteinele sunt încălzite la circa 150°C, aminoacizii din lanțurile proteice reacționează cu moleculele de glucide și suferă o reacție chimică complexă. Alimentele devin maronii și dezvoltă arome mai bogate. Această reacție se numește reacția Maillard. Brunificarea Maillard are ca rezultat nu numai închiderea la culoare, ci și dezvoltarea aromelor unor produse de carne, pâine, patiserie, nuci, cafea, ciocolată.

Observații:

- Reacția Maillard are loc doar la suprafața uscată a alimentelor, apa împiedică reacția, iar mediul alcalin o accelerează;
- La temperaturi înalte, peste 170°C, se produce un carcinogen: acrilamida.[5]

45.9.1.4. Efectele prelucrării termice asupra lipidelor

La prelucrarea termică, lipidele din alimente (din carne, pește, brânzeturi) se topesc, antrenând compuși de aromă și vitamine liposolubile. Lipidele conferă alimentelor palatabilitate, sapiditate, iar la gătire, gust și miros specific.

Grăsimile sunt adesea mediu de preparare termică (de ex. prăjirea). Temperatura la care grăsimile solide se topesc caracterizează punctul de topire. Acizii grași saturați au punct de topire mai înalt decât cei nesaturați. Temperatura la care grăsimile încep să se degradeze și să fumege caracterizează punctul de fumegare. Punctul de fumegare depinde de mai mulți factori: conținutul în acizi grași liberi ai grăsimii, aciditatea grăsimilor, prezența impurităților, acțiunea curenților de aer și a luminii, volumul de grăsimi utilizat și mărimea vasului de gătire.

Observație:

- La prăjire se vor folosi numai grăsimi cu punct de fumegare înalt, peste 200°C, de exemplu ulei de cocos, ulei de palmier, uleiuri rafinate, unt clarifiat (ghee). Uleiurile vegetale rafinate au punct de fumegare mai înalt decât cele nerafinate, virgine, presate la rece (acestea se vor folosi crude, la salate). Untul și untura au punct de fumegare în jur de 180°C și de aceea nu se vor folosi la prăjit, ci doar la sotare scurtă și rapidă.[5-8]

45.9.1.5. Efectele prelucrării termice asupra vitaminelor, mineralelor, pigmenților și compușilor aromatici

Prelucrarea culinară urmărește păstrarea acestor compuși datorită valorii lor nutritive, dar și pentru gustul, mirosul și aspectul conferit alimentelor. Unii compuși sunt hidrosolubili, alții sunt liposolubili – de aceste proprietăți trebuie să se țină cont la gătire. Vitaminele termolabile (de ex. vitaminele C, B_1, B_9), compușii aromatici și pigmenții sunt componenți distruși de temperaturile înalte, de gătitul prelungit și de alți compuși prezenți la prelucrarea culinară. Mineralele nu sunt influențate de prelucrarea termică, dar metoda de gătit poate influența conținutul în minerale al preparatelor (de ex. sărurile solubile se pot pierde în apa de fierbere).[9]

45.9.1.6. Efectele prelucrării termice asupra apei din alimente

Toate alimentele conțin apă, unele mai multă (laptele, fructele, legumele, ouăle, carnea), altele mai puțină, chiar sub 1% (cerealele, leguminoasele uscate, semințele). Când temperatura unui aliment crește, moleculele de apă din interiorul său se mișcă din ce în ce mai repede până când se atinge punctul de fierbere, apoi se transformă într-un gaz (abur), proces numit vaporizare. Apa se poate transforma din lichid în gaz și la temperaturi mai scăzute, fiind vorba de evaporare. Evaporarea se produce cu atât mai lent cu cât temperatura este mai scăzută. Ambele procese duc la modificări ale alimentelor în procesul de gătire.

45.9.2. Metode de prelucrare termică

1. Prelucrare termică cu ajutorul căldurii umede

Căldura este transferată prin apă, vapori sau lichide pe bază de apă (supă/stock/fond). În această categorie intră fierberea (clasică și în vapori) și poșarea. Metodele de gătit cu căldură umedă sunt utilizate pentru a face alimentele delicate, moi, pentru a sublinia aromele lor naturale și pentru obținerea unor preparate lichide: supe, ciorbe, sosuri.

2. Prelucrare termică cu ajutorul căldurii uscate

Căldura este transferată fără mediu umed și anume, aer fierbinte, metal fierbinte, radiație infraroșie, grăsime fierbinte. Poate fi:

- fără grăsime: frigere la grătar, frigere la proțap, la rotisor, la gril vertical, coacere;
- cu grăsime: sotare, prăjire în tigaie, prăjire în baie de ulei.

Alimente gătite prin metode ce folosesc căldura uscată au o aromă bogată cauzată de rumenire, deoarece umiditatea de la suprafața de alimentelor se evaporă și sunt create condițiile pentru caramelizare sau pentru reacția Maillard.[8]

3. Metode combinate, uscate și umede

45.9.2.1. Prelucrare termică cu ajutorul căldurii umede

45.9.2.1.1. Fierberea

Este o metodă de prelucrare termică a alimentelor într-un lichid aflat la punctul de fierbere (100°C). Lichidul poate fi apă, lapte sau fond (supă de oase). În timpul fierberii, alimentele suferă o serie de transformări care, în final, fac ca acestea să aibă o aromă plăcută, o textură optimă, fermă sau moale, corespunzătoare alimentului, să fie ușor digerabile, să fie lipsite de microorganisme patogene.[9]

Fierberea alimentelor se poate realiza în două variante:

a. introducerea alimentelor în lichidul aflat la temperatura de fierbere şi reducerea energiei calorice (a flăcării) pentru menținerea la fierbere; este preferabilă în cazul legumelor verzi, pentru păstrarea valorii nutritive (caz în care durata fierberii trebuie să fie minimă), pentru paste făinoase pentru a-și păstra forma, în cazul cărnii, pentru obținerea unui rasol bun;
b. încălzirea treptată a sistemului lichid – alimente până la temperatura de fierbere și reducerea intensității de încălzire pentru menținere la fierbere; prin această metodă are loc frăgezirea structurilor fibroase (carne), extragerea amidonului (supe vegetale) și a aromelor din diferite alimente; se împiedică deformarea sau ruperea alimentelor, atunci când se dorește păstrarea formei acestora (de exemplu, pește întreg, pentru rasol); se aplică atunci când se dorește o fierbere extractivă cu obținerea unei supe bune.

Observații:

- În general, fierberea este destinată vegetalelor fibroase și alimentelor bogate în amidon (orez, paste etc.);
- Ea trebuie făcută cu grijă în cazul alimentelor delicate (pește, legume, fructe, carne fragedă), pentru că poate destructura alimentul;
- Legumele cu aromă puternică se fierb într-o cantitate mai mare de apă, iar legumele cu o suprafață mare de contact şi subţiri pot fierbe doar în apa care a rămas pe frunze la spălare, (de ex. spanac, urzici, ştevie);
- Fierberea este metoda obșinuită de gătire a leguminoaselor, prin fierbere, hemaglutininele aflat în mod natural în fasole, bob, soia își pierd toxicitatea;
- Carnea de pui și vită rasol, peștele rasol și oul fiert moale reprezintă cel mai simplu şi mai dietetic mod de prelucrare culinară.[8-10]

45.9.2.1.2. Fierberea în vid (metoda sous-vide)

Este o metodă de gătire a produsului ambalat sub vid în folie de polietilenă, la temperaturi scăzute (în jur de 60°C) timp mai îndelungat. Această metodă gătește alimentele în suc propriu, cu pierderi minime de nutrienți.[10]

45.9.2.1.3. Fierberea sub presiune

Se face la temperaturi mai mari de 100°C (punctul de fierbere al apei), într-o oală specială care menține o presiune crescută în interior și nu permite scăpări ale conținutului; este de trei ori mai rapidă decât la oalele clasice[10]; este ideală pentru prepararea mâncărurilor ce necesită în mod obișnuit timp mare de gătire (cum ar fi carnea și leguminoasele uscate).

45.9.2.1.4. Înăbușirea

Este o altă metodă de gătire umedă, prin care alimentele sunt prelucrate într-o cantitate mică de lichid, sub temperatura de fierbere, adică 85-95ºC. Lichidul este adus la fierbere, apoi este redus la o temperatură mai mică și menținută constantă. Se aplică legumelor și cărnii slabe.[8,9]

45.9.2.1.5. Poșarea

Constă în plasarea alimentelor delicate de exemplu, bucăți de pește slab, pui, ouă, fructe în lichidul preîncălzit la temperatura de gătire (respectiv, apă, fond, lapte, vin) și menținerea sistemului sub punctul de fierbere al acestuia. Lichidul de poșare ar trebui să aibă 70-85ºC.[9]

Observații:

- La prepararea puiului, trebuie avut grijă ca interiorul să ajungă la 75ºC, pentru siguranța consumului;[9]
- Aroma lichidului de poșare afectează puternic aroma finală a produsului finit; ouăle se poșează în apă cu oțet, peștele în vin alb, carnea de pui în stock (fond sau supă), fructele (perele) în vin roșu.

45.9.2.1.6. Blanșarea

Este un tratament termic scurt, în special al legumelor, prin turnare asupra lor de apă clocotită.[10] Se aplică legumelor care urmează a fi congelate pentru distrugerea enzimelor proprii care ar conduce la degradarea produsului, roșiilor, piersicilor pentru a se decoji mai ușor, legumelor delicate (spanac, sparanghel) care nu necesită timp prelungit de gătire.

45.9.2.1.7. Gătirea la abur

Constă din expunerea alimentelor direct la vapori de apă. Este o metodă rapidă de gătit și se realizează în dispozitiv special sau în site plasate deasupra apei care fierbe într-un vas. Este folosită la alimente precum pește și legume, care nu necesită perioade lungi de gătit. Aburirea tinde să îmbunătățească aroma naturală a unui aliment și ajută la păstrarea nutrienților acestuia.[9]

45.9.2.2. Metode uscate de prelucrare termică

Gătitul prin căldură uscată este procesul de aplicare a căldurii fie direct, prin supunerea alimentului la căldura unei flăcări, fie indirect, prin înconjurarea alimentelor cu aer încălzit sau grăsime încălzită.

45.9.2.2.1. Sotarea (*sauter*, în franceză, înseamnă a sări)

Este o metodă de gătit cu căldură uscată care folosește conducția pentru a transfera căldura de la tigaia fierbinte la mâncare, cu ajutorul unei cantități mici de grăsime (numai cât să acopere fundul tigăii). Metoda folosește temperaturi ridicate, iar alimentele sunt tăiate fire subțiri sau bucăți mici pentru a favoriza gătirea uniformă. Timpul de gătire este, în general, scurt. Un termen similar folosit este stir-frying, termen englez pentru tehnica chinezească chao, la wok.[8,10]

45.9.2.2.2. Prăjirea

Este gătirea în baie de ulei, alimentele fiind cufundate în grăsime fierbinte. O diferență cheie între fierbere și prăjire în baie de ulei este temperatura mediului de gătit. Punctul de fierbere al apei de 100°C este temperatura cea mai înaltă la care mâncarea poate fi gătită în apă (fiartă). În cazul prăjirii în baie de ulei se folosesc temperaturi de până la 200°C. Aceste temperaturi ridicate gătesc mai repede mâncarea și permit suprafeței alimentelor să se rumenească.

Observații:

- Prăjirea se aplică pentru cartofi, crochete de cartofi, produse de patiserie (gogoși), paneuri;
- La prăjire, de obicei, alimentele sunt acoperite cu amestecuri de panare pentru că se păstrează umiditatea în interior și se împiedică îmbibarea alimentelor cu cantități excesive de grăsime;
- Grăsimea trebuie să acopere în întregime alimentul și trebuie să fie bine încinsă, dar să nu fumege;
- Nu se folosesc grăsimi care au punct de fumegare sub 180ºC (de exemplu, unt de masă, untură, ulei extravirgin, presat la rece);
- Produsele care se prăjesc în baie de ulei trebuie să aibă dimensiuni și forme asemănătoare (să se gătească deodată) și care să le permită să plutească liber în grăsime;
- Uleiul pentru prăjit poate fi deteriorat prin adăugare de sare, apă, supraîncălzire, particule de alimente restante, expunere la aer. El trebuie schimbat, în friteuză, atunci când este închis la culoare, fumegă rapid, face spumă, dezvoltă mirosuri străine.[8,10,11]

45.9.2.2.3. Prăjirea la tigaie

Este o variantă intermediară între sotare și prăjire în baie de ulei. Se folosește o cantitate moderată de grăsime. Alimentele care se prăjesc la tigaie sunt, de obicei, panate. Panarea formează un sigiliu care menține mâncarea umedă și împiedică grăsimea fierbinte să impregneze alimentele. Se prăjesc la tigaie carnea pane, peștele, ouăle, unele legume.

45.9.2.2.4. Frigerea

Este o metodă de gătire prin expunerea alimentelor la căldură uscată și poate avea variante: frigerea la gril și frigerea la rotisor și la proțap. Pentru frigerea la gril alimentele sunt plasate direct pe un grătar (cu cărbuni, lemn sau rezistență electrică) sau pe un planșeu fierbinte (gril electric sau cu gaz). Pentru un mai bun control al frigerii, plasarea produsului se face inițial în zonele mai calde, apoi se mută în zonele ceva mai reci, mai îndepărtate de sursa de căldură. Grosimea produsului și intensitatea încălzirii determină durata procesării termice. De exemplu, pentru carnea la grătar, grosimea minimă este de 1 cm și maximă de 3 cm.[11] Frigerea la proțap se aplică bucăților mari de carne, chiar carcaselor întregi și reprezintă un domeniu al bucătarilor profesioniști.

45.9.2.2.5. Coacerea

Este procesul de înconjurare a unui aliment cu aer uscat și fierbinte într-un mediu închis (în cuptor). Căldura este transferată prin convecție pe suprafața alimentului și apoi pătrunde în aliment prin conducție. Suprafața se deshidratează și alimentele se rumenesc datorită caramelizării și/sau reacției Maillard, completând procesul de gătire.

Observații:

- La metodele de gătit cu căldură uscată, cum este coacerea îndelungată, prepararea la rotisor sau la proțap este necesară menținerea umedă a suprafețelor cărnii. Se realizează prin pensularea, din când în când, cu sucuri proprii scurse din carne sau cu marinate special preparate, și care, în plus, contribuie la obținerea unei arome îmbunătățite;
- Bucățile de carne trebuie să fie uniforme ca mărime (de ex. nu se pregătesc deodată coaste și pulpă);

- Alimentele cu mai multă apă se taie mai mari, cele mai tari se taie mai mici;
- Se gătește mai repede la cuptor carnea mai bogată în apă și grăsime (carnea de animal tânăr, miel, vițel).[8-11]

45.9.2.2.6. Gătirea „en papillote" sau „în pergament"

Este o metodă prin care alimentul este gătit în ambalaj impermeabil la grăsimi și vapori de apă (hârtie de copt), plasat în tavă, la cuptor. Practic, alimentul este gătit în suc propriu. Se pretează la carne fragedă (pește, pui, organe) legume și condimente.

45.9.2.3. Metode combinate de gătit

Unele metode de gătit utilizează tehnici de gătit atât cu căldură uscată, cât și cu căldură umedă. Două metode combinate sunt brezarea și gătirea tocăniței. În ambele metode, primul pas este de obicei rumenirea elementului principal folosind căldură uscată. Al doilea pas este finalizarea prin fierbere într-un lichid. Metodele combinate sunt adesea folosite pentru bucăți de carne mai puțin fragede, dar aromate, precum și pentru unele legume. Brezarea este o metodă de prelucrare termică în cuptor, mixtă (uscată și umedă), de gătire într-o cantitate mică de lichid după prealabilă rumenire.

Observație:

- De obicei, lichidul este servit alături de preparat, ca sos.

45.9.3. Gătirea în dispozitive speciale

Gătirea în cuptorul cu microunde este o metodă rapidă, eficientă energetic, ușoară și păstrează bine nutrienții sensibili la temperaturi crescute și gătire îndelungată (vitaminele C și B_1, lizina). Nu necesită grăsimi pentru gătire. Se pretează, mai ales, la încălzirea rapidă a alimentelor.

Gătirea la slow-cooker (oală electrică de gătit lent) este o metodă cu avantaje legate de păstrarea nutrienților pentru că alimentele sunt supuse unor temperaturi mai scăzute, în jur de 100°C. Este o metodă blândă de preparare, mai ales pentru legume. Timpul îndelungat de gătire permite ingredientelor să își combine aromele, rezultând mâncăruri foarte gustoase, cu textură fragedă și arome bogate.

Gătirea la Airfryer (friteuză cu aer cald) este o metodă tot mai populară de gătit, deoarece se obține un gust asemănător alimentelor prăjite, dar cu o metodă care folosește puțină grăsime sau deloc. Preparatele au conținut caloric mai redus decât cele prăjite și riscuri mai reduse de fumegare a grăsimilor. Alimentele sunt gătite uniform. Metoda este convenabilă pentru o varietate de alimente: legume, carne, pește, cartofi, gustări, chiar și deserturi.

Bibliografie:

1. Fernandez MA, Maximova K, Fulkerson JA, Raine KD. Associations between cooking skills, cooking with processed foods, and health: a cross-sectional study. Appl Physiol Nutr Metab. 2024 Mar 1; 49(3):330–9. doi: 10.1139/apnm-2023-0293.
2. Sandri E. Culinary habits, nutritional knowledge, and healthy eating practices: A sociodemographic analysis of the Spanish population, International Journal of Gastronomy and Food Science. 2025 June; 40:101185. doi.org/10.1016/j.ijgfs.2025.101185.
3. The European Food Information Council (EUFIC). Can cooking skills be the key to health? Available from https://www.eufic.org/en/healthy-living/article/can-cooking-skills-be-the-key-to-health.
4. Kushkestani M, Moghadassi M, Sidossis L. Mediterranean Lifestyle: More Than a Diet, A Way of Living (and Thriving). Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2024; 24(15):1785–93. doi: 10.2174/0118715303279769240215105510.
5. Provost JJ, Colabroy KL, Kelly BS, Wallert MA. The Science of Cooking – Understanding the Biology and Chemistry Behind Food and Cooking. John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey; 2016.

6. Barham P. The Science of Cooking. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg GmbH; 2001.
7. McGee H. On Food And Cooking. Scribner, New York; 2004.
8. Labensky SR, Hause AM, Martel PA. On Cooking, A Textbook Of Culinary Fundamentals. Pearson Education; 2015.
9. Jacqueline B. Marcus, Culinary Nutrition:The Science and Practice of Healthy Cooking, Elsevier; 2013.
10. Myhrvold N, Bilet M. Modernist Cuisine at Home. The Cooking Lab; 2012.
11. Myhrvold N, Young C, Bilet M. Modernist Cuisine – The Art and Science of Cooking. The Cooking Lab; 2012.

Secțiunea 46. Denutriția

Capitolul 46.1. Cauze endogene și exogene

Oana Albai

46.1.1. Definiție

Denutriția reprezintă o stare patologică determinată de un dezechilibru între aportul nutrițional și nevoile organismului, caracterizată prin scădere ponderală, diminuarea masei musculare și a rezervelor energetice, afectarea funcțiilor fiziologice și imunologice. Poate apărea în contextul unui aport alimentar insuficient, absorbției deficitare sau creșterii nevoilor metabolice.[1,2]

Conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), denutriția se definește printr-un indice de masă corporală (IMC) mai mic de 18,5 kg/m^2. Denutriția este o problemă complexă, în special în țările cu venituri medii și mici, asociind complicații, în special, infecțioase, spitalizări repetare și costuri crescute.[3-5] Evaluarea și intervenția cât mai precoce sunt esențiale pentru ameliorarea prognosticului și atingerea obiectivelor terapeutice propuse.

La nivel mondial, mai mult de 735 de milioane de persoane suferă de denutriție (aproximativ 9% din populația mondială); Asia de Sud și Africa Sub-Sahariană rămân cele mai afectate regiuni, cu rate alarmante în rândul copiilor cu vârsta sub 5 ani. În 2025, aproximativ 45 de milioane de copii cu vârsta mai mică de 5 ani prezintă emaciere sau cașexie (scăderea severă a greutății corporale și pierderea masei musculare și a țesutului adipos), iar 149 de milioane de copii prezintă întârziere de creștere. Peste 2 miliarde de persoane prezintă deficit de micronutrienți, în special fier, vitamina A și iod.[6,7]

46.1.2. Clasificare

Denutriția poate fi clasificată în funcție de mai mulți factori: etiologie, durată, forme clinice, severitate.[8-10]

1. Clasificarea în funcție de etiologie recunoaște următoarele situații:

- Denutriție primară: apare printr-un aport alimentar inadecvat, cel mai frecvent asociată unor condiții sociale precare;
- Denutriție secundară: în contextul unor afecțiuni care influențează digestia, absorbția, utilizarea sau metabolismul nutrienților.

2. În funcție de durată, denutriția poate fi clasificată astfel:

- Denutriție acută: se caracterizează printr-o scădere rapidă a greutății, de obicei în câteva săptămâni sau luni, poate fi cauzată de lipsa accesului la hrană, infecții severe, traumatisme, boli care împiedică absorbția nutrienților, răspunde, în general, favorabil la tratament;
- Denutriție cronică: evoluează lent, cu o scădere graduală a greutății și a masei musculare, poate fi cauzată de boli cardiovasculare, diabet, neoplazii, deficiențe nutriționale, afecțiuni psihice care afectează apetitul sau care împiedică absorbția nutrienților, persistă o perioadă mai lungă de timp și nu răspunde în totalitate la tratament.

3. În funcție de formele clinice, există patru subforme ale denutriției:

- Emaciere, marasm sau cașexie (greutate prea mică pentru înălțime), asociată cu risc crescut de mortalitate;
- Întârziere de creștere (înălțime mică pentru vârstă), ceea ce face dificilă dezvoltarea normală atât fizică, cât și cognitivă;
- Subpondere (greutate mică pentru vârstă);

- Deficit de micronutrienți (minerale și vitamine): iodul, vitamina A și fierul sunt micronutrienții al căror deficit este, încă, frecvent, fiind esențiali pentru o dezvoltare armonioasă și menținerea unei stări optime de sănătate;

4. În funcție de valoarea IMC, denutriția se clasifică în trei grade de severitate, astfel:

- Denutriție ușoară: IMC = 17-18,49 kg/m^2;
- Denutriție moderată: IMC = 16-16,99 kg/m^2;
- Denutriție severă: IMC <16 kg/m^2.

46.1.3. Cauze exogene și endogene

Cauzele denutriției pot fi împărțite în două mari categorii: exogene și endogene.[11-13]

46.1.3.1. Cauzele exogene

Provin din mediul înconjurător sau din factori externi care afectează aportul alimentar, accesul la alimente sau comportamentul alimentar și includ mai multe aspecte.

1. Aportul alimentar necorespunzător: dieta hipocalorică, săracă în nutrienți (proteine, vitamine, minerale), accesul redus la alimente sau consumul alimentar limitat din cauza sărăciei determină un aport insuficient din punct de vedere caloric și nutrițional.[14]
2. Condițiile socio-economice precare: statutul socio-economic presupune o arie largă de caracteristici sociale, de la nivelul educațional până la locul de muncă și venitul curent, având impact major asupra statusului nutrițional. Astfel, sărăcia extremă, lipsa accesului la resursele de bază (hrană, apă potabilă), educația nutrițională redusă sau unele situații de criză (conflicte armate, migrație, refugiați) sunt însoțite de un aport alimentar inadecvat și dezechilibrat.
3. Factorii culturali și religioși: obiceiurile alimentare restrictive sau posturile prelungite, fără substituții nutritive adecvate, limitează accesul la unele alimente esențiale.
4. Unele abuzuri: îngrijirea necorespunzătoare a copiilor sau a vârstnicilor (context familial sau instituțional), unele abuzuri fizice sau psihologice duc la privare de alimente.
5. Lipsa accesului la servicii medicale: tratamentul necorespunzător al diverselor afecțiuni cronice, infecțiile, condițiile insalubre determină apariția unor parazitoze sau boli gastrointestinale, urmate de alterarea statusului nutrițional.[15]
6. Dezastre și calamități naturale: condiții precum seceta, inundațiile, cutremurele, pandemiile (de ex. COVID-19) afectează producția și distribuția alimentelor.[16]

46.1.3.2. Cauzele endogene

Acestea țin de organism și se referă fie la afecțiuni acute sau cronice, fie la tulburări metabolice sau fiziologice. Uneori, factorii endogeni interacționează sau sunt exacerbați de factorii exogeni.

Factorii endogeni ai denutriției provin din disfuncții ale organismului și sunt frecvent implicați în formele cronice sau secundare de denutriție. Astfel, identificarea și tratarea cauzei este esențială pentru reabilitarea nutrițională eficientă.

Cauzele endogene ale denutriției sunt multiple și afectează diferite niveluri: aportul alimentar, digestia, absorbția, metabolismul, consumul energetic și utilizarea celulară a nutrienților.

1. Boli cronice sistemice care determină creșterea consumului energetic sau interferă cu metabolismul:

- Neoplazii: determină o accelerare a metabolismului și catabolism proteic;
- Insuficiența cardiacă sau renală cronică: reduc apetitul, determină grețuri, retenție de lichide;
- Infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sau sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA): sunt caracterizate printr-un consum energetic crescut, malabsorbție, infecții severe, iar în final, prin denutriție protein-calorică.[17,18]

2. Afecțiuni ale tractului digestiv care afectează digestia și absorbția nutrienților, ceea ce duce la malnutriție, chiar dacă alimentația este aparent suficientă:[19]

- Boala celiacă (intoleranța la gluten): determină atrofie vilozitară și sindrom de malabsorbție;
- Bolile inflamatorii intestinale de cauză autoimună (boala Crohn și colita ulcerativă): reprezintă inflamații intestinale cronice, cu pierdere de proteine, vitamine și fier;
- Pancreatita cronică: deficitul enzimatic specific determină malabsorbția lipidelor (dar și a proteinelor și glucidelor), ceea ce duce la scădere în greutate și deficiențe de vitamine și minerale;
- Intervențiile chirurgicale la nivelul tractului gastrointestinal: reprezentate de rezecții de stomac sau intestin, sindrom de intestin scurt, chirurgie bariatrică (metabolică);
- Afecțiunile hepatice: ficatul are rol esențial în metabolismul proteinelor, glucidelor și lipidelor. La nivel hepatic, se sintetizează substanțe importante, precum factori de coagulare și diferite proteine plasmatice, inclusiv unele care intervin în apărarea antiinfecțioasă. Pacienții cu insuficiență hepatică prezintă scăderea apetitului, grețuri, vărsături, dureri abdominale, care determină, în final, scăderea aportului alimentar și a disponibilității nutrienților.

3. Tulburări endocrine și metabolice care pot influența procesele de stocare, utilizare sau eliminare ale nutrienților:[20]

- Hipertiroidismul: caracterizat printr-un metabolism accelerat, scădere în greutate chiar în prezența unui aport alimentar crescut;
- Diabetul zaharat dezechilibrat: determină glucozurie, utilizarea ca surse de energie a proteinelor și lipidelor;
- Insuficiența suprarenaliană (boala Addison): se manifestă prin slăbiciune musculară, oboseală marcată, pierderea apetitului, anorexie, grețuri, vărsături, diaree, hiponatremie și sindrom de malabsorbție.

4. Deficite enzimatice sau boli genetice metabolice care duc la imposibilitatea metabolizării unor nutrienți, acumulare de metaboliți toxici, anorexie, vărsături, întârziere în creștere și dezvoltare:

- Fenilcetonuria: este o boală genetică rară, moștenită, în care este afectată capacitatea organismului de a metaboliza fenilalanina, un aminoacid esențial prezent în alimente cu conținut proteic crescut. Fenilalanina este transformată în tirozină, un aminoacid necesar pentru sinteza neurotransmițătorilor și pentru funcționarea optimă a creierului. La persoanele cu fenilcetonurie, această conversie este defectuoasă, din cauza unei mutații genetice, producându-se o acumulare excesivă de fenilalanină în sânge. Dacă nu este diagnosticată și tratată cât mai precoce, încă din primele săptămâni de viață, fenilcetonuria poate duce la retard mental sever, convulsii, tulburări de comportament și alte complicații neurologice;[21]
- Galactozemia: este o afecțiune genetică rară, prezentă de la naștere, definită prin incapacitatea de a metaboliza galactoza din lapte, ceea ce determină acumularea unor compuși secundari toxici. Dacă nu este depistată precoce, la nou-născuți, galactozemia poate determina complicații amenințătoare de viață;[22]
- Boala Wilson: este cauzată de mutațiile unei gene responsabile de codificarea unei proteine implicate în transportul cuprului și în excreția sa biliară. Astfel, proteina transportoare nu funcționează corespunzător, ceea ce duce la acumularea în organism a unor niveluri toxice de cupru ce afectează organele și țesuturile.[23]

5. Neoplaziile consumă nutrienți și eliberează citokine proinflamatorii (TNF-α, IL-6) ce cresc catabolismul, induc anorexie (prin acțiune la nivel hipotalamic) și cașexie, cu pierdere de masă musculară și de țesut adipos.[24]
6. Tulburări psihiatrice și neurologice influențează comportamentul alimentar, fiind afectată capacitatea fizică de a se hrăni:

- Anorexia nervoasă sau bulimia: se caracterizează printr-un aport alimentar voluntar inadecvat;
- Depresia majoră: persoanele depresive își pierd interesul pentru mâncare sau pot mânca excesiv. Lipsa nutrienților esențiali poate afecta funcționarea creierului, exacerbând stările depresive. O dietă săracă în triptofan (aminoacid precursor al serotoninei) și în alți nutrienți necesari sintezei serotoninei determină niveluri scăzute ale acesteia. Serotonina este implicată în reglarea stării de dispoziție, a somnului, a apetitului și a altor funcții importante și joacă un rol major în procesele de atenție, memorie și învățare, fiind implicată și în controlul motilității și secrețiilor gastrointestinale;
- Demența Alzheimer: este caracterizată prin pierderea memoriei și a altor abilități cognitive, predispune la uitarea sau omiterea meselor și la dificultăți de hrănire;
- Accidentele vasculare cerebrale: pot fi urmate de disfagie, ceea ce face ca alimentarea să se facă cu mare greutate și să se consume cantități insuficiente de hrană.[25]

Bibliografie:

1. da Silva Fink J, Marcadenti A, Rabito EI, Silva FM. The New European Society for Clinical Nutrition and Metabolism Definition of Malnutrition: Application for Nutrition Assessment and Prediction of Morbimortality in an Emergency Service. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2018 Mar; 42(3):550–6. doi:10.1177/0148607117695248.
2. Fan Y, Yao Q, Liu Y, Jia T, Zhang J, Jiang E. Underlying Causes and Co-existence of Malnutrition and Infections: An Exceedingly Common Death Risk in Cancer. Front Nutr. 2022 Feb 23; 9:814095. doi:10.3389/fnut.2022.814095.
3. World Health Organization (WHO): Infant and young child feeding, 2021. [cited 2023 September 20]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding.
4. Maleta K. Undernutrition. Malawi Med J. 2006 Dec; 18(4):189–205. PMID: 27529011; PMCID: PMC3345626.
5. Khalatbari-Soltani S, Marques-Vidal P. The economic cost of hospital malnutrition in Europe; a narrative review. Clin Nutr ESPEN. 2015 Jun; 10(3):e89–e94. doi:10.1016/j.clnesp.2015.04.003.
6. Unicef: Under-Five Mortality, 2023. [cited 2023 September 20]. Available from: https://data.unicef.org/topic/child-survival/under-five-mortality/.
7. FAO, IFAD, UNICEF, WFP and WHO. The State of Food Security and Nutrition in the World 2023. Urbanization, agrifood systems transformation and healthy diets across the rural–urban continuum. Rome, FAO. 2023; https://doi.org/10.4060/cc3017en.
8. Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. Br Med J. 1972 Sep 2; 3(5826):566–9. doi:10.1136/bmj.3.5826.566.
9. Gomez F, Galvan RR, Frenk S, Munoz JC, Chavez R, Vazquez J. Mortality in second and third degree malnutrition. J Trop Pediatr (Lond). 1956 Sep; 2(2):77–83. doi:10.1093/oxfordjournals.tropej.a057419.
10. Elia M, Russell CA, Stratton RJ. Malnutrition in the UK: policies to address the problem. Proc Nutr Soc. 2010 Nov; 69(4):470–6. doi:10.1017/S0029665110001746.
11. Allen B, Saunders J. Malnutrition and undernutrition: causes, consequences, assessment and management. Medicine. 2023 July; 51(7): 461–8. https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2023.04.004.
12. Saunders J, Smith T. Malnutrition: causes and consequences. Clin Med (Lond). 2010 Dec; 10(6):624–7. doi:10.7861/clinmedicine.10-6-624.
13. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et al. GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition) criteria for the diagnosis of malnutrition: a consensus report from the global clinical nutrition community. Clin Nutr. 2019 Feb; 38(1):1–9. doi:10.1016/j.clnu.2018.08.002.

14. Elia M. Changing concepts of nutrient requirements in disease: implications for artificial nutrition support. Lancet 1995 May; 345:1279–84. doi:10.1016/S0140-6736(95)90929-X.
15. Pellicer-Caller R, Vaquero-Cristóbal R, González-Gálvez N, et al. Influence of Exogenous Factors Related to Nutritional and Hydration Strategies and Environmental Conditions on Fatigue in Endurance Sports: A Systematic Review with Meta-Analysis. Nutrients. 2023 Jun 9; 15(12):2700. doi:10.3390/nu15122700.
16. Petscavage K, Mutua MK, Wagner AL, Treleaven E. Associations between extreme weather events and child undernutrition: evidence from sub- Saharan Africa, 2010-2019. J Epidemiol Community Health 2025; 79:359–65. doi:10.1136/jech-2024-222748.
17. Calder PC, Jackson AA. Undernutrition, infection and immune function. Nutr Res Rev. 2000 Jun; 13(1):3–29. doi: 10.1079/095442200108728981.
18. Keusch GT. The history of nutrition: malnutrition, infection and immunity. J Nutr. 2003 Jan; 133(1):336S–340S. doi:10.1093/jn/133.1.336S.
19. Rizzi M, Mazzuoli S, Regano N, et al. Undernutrition, risk of malnutrition and obesity in gastroenterological patients: A multicenter study. World J Gastrointest Oncol. 2016 Jul 15; 15; 8(7):563–72. doi:10.4251/wjgo.v8.i7.563.
20. PW Emery. Metabolic changes in malnutrition. Eye. 2005 Oct; 19:1029–34. doi:10.1038/sj.eye.6701959.
21. an Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. Orphanet J Rare Dis. 2017 Oct 12; 12(1):162. doi: 10.1186/s13023-017-0685-2.
22. Succoio M, Sacchettini R, Rossi A, Parenti G, Ruoppolo M. Galactosemia: Biochemistry, Molecular Genetics, Newborn Screening, and Treatment. Biomolecules. 2022 Jul 11; 12(7):968. doi: 10.3390/biom12070968.
23. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. Lancet. 2007 Feb 3; 369(9559):397–408. doi:10.1016/S0140-6736(07)60196-2.
24. Song C, Shi H. Diagnosis of malnutrition in cancer patients. Cancer Biol Med. 2024 Feb 5; 20(12):963–6. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2023.0473.
25. Shawel S, Baraki N, Alemeshet Y, Abebe DS, Egata G. Undernutrition and associated factors among adults with mental and neurological disorders in public health hospitals, Eastern Ethiopia, 2019: a cross-sectional study. BMC Psychiatry. 2023 Aug 23; 23(1):617. doi: 10.1186/s12888-023-05117-9.

Capitolul 46.2. Consecințe și complicații

Oana Albai

Denutriția determină numeroase consecințe, afectând dezvoltarea fizică, funcția imunitară, abilitățile cognitive și starea generală de sănătate. Ea crește riscul de infecții, încetinește creșterea și dezvoltarea armonioasă și duce la afecțiuni grave, pe termen lung.[1]

46.2.1. Piele și fanere (păr, unghii)

Pielea devine uscată, descuamată, subțire și palidă. Lipsa proteinelor și a acizilor grași esențiali determină pierderea integrității barierei cutanate. Elastina și colagenul sunt produse în cantitate scăzută, ducând la pierderea elasticității și fermității cutanate, în special la nivelul feței, abdomenului și coapselor. Apar pete hiperpigmentare sau depigmentare, dermatite și prurit din cauza deficienței de zinc și de vitamine (în special, A, C și cele din grupul B).

Vindecarea rănilor este întârziată, cu risc crescut de infecții cutanate (piodermite).

Părul este fragil, subțire, uscat, cu aspect de „fân” sau „păr de păpușă”. Căderea părului (alopecie difuză) este frecventă. În deficitul sever de proteine apare alternanța unor zone pigmentate și decolorate în firul de păr.

Unghiile devin fragile, casante, cu striații longitudinale. Poate apărea deformarea în lingură (coilonichie), asociată deficitului de fier. În funcție de deficitul vitaminic, ele își pot modifica culoarea, devenind palide sau chiar galbene.[1]

46.2.2. Țesut muscular și sistem locomotor

Mușchii se atrofiază progresiv, tonusul muscular scade, determinând, în final, un aspect cașectic. Este prezentă fatigabilitatea severă din cauza forței musculare reduse. Reflexele osteotendinoase pot fi diminuate prin afectarea sinapselor neuromusculare. În cazurile cronice, atrofia musculară poate fi atât de severă încât pacientul nu se poate ridica în picioare și nu se poate deplasa.

Sistemul osos este și el afectat, pacienții prezentând dureri osoase și deformări ale scheletului (rahitism la copii) cu risc crescut de fracturi spontane. Din cauza unui deficit de calciu, proteine și vitamina D, pacienții prezintă osteopenie și/sau osteoporoză. Inflamația cronică a sinovialei determină afectare articulară severă.[2]

46.2.3. Țesut adipos

Acesta se reduce progresiv, cu dispariția stratului adipos subcutanat, mai ales la nivelul toracelui și abdomenului. Scăderea țesutului adipos brun afectează termogeneza, pacienții fiind mai sensibili la frig.

46.2.4. Sistem digestiv

46.2.4.1. Cavitate bucală și esofag

Din cauza carenței de fier și de vitamine din grupul B pot fi prezente stomatite, glosite (limbă roșie, dureroasă), cheilite (inflamații și fisuri la nivelul colțurilor gurii). Papilele linguale se atrofiază, limba devine netedă, lucioasă, iar salivația este diminuată. Pot apărea ulcerații și infecții fungice (candidoză orală).

46.2.4.2. Stomac și intestin

Deoarece digestia proteinelor este afectată, secreția gastrică se reduce (hipoclorhidrie sau aclorhidrie). Mucoasa intestinală se atrofiază, ducând la malabsorbție secundară și diaree cronică, cu

dezechilibre hidro-electrolitice importante. Poate fi prezentă steatorea, prin scăderea secreției enzimelor pancreatice. Pacienții prezintă balonări, meteorism și crampe abdominale.[3]

46.2.4.3. Ficat

Este prezentă steatoza hepatică și chiar un sindrom sever de hepatocitoliză. Sinteza proteinelor hepatice (albumină, factori de coagulare) este redusă, cu creșterea riscului de coagulopatii și hemoragii. La cei cu denutriție cronică severă poate apărea insuficiența hepatică.[1,3]

46.2.5. Sistem cardiovascular

Hipotensiunea arterială este frecventă, atât ortostatică, cât și permanentă, din cauza scăderii volumului plasmatic. Atrofia musculară cardiacă determină scăderea debitului cardiac și bradicardie. Prin scăderea presiunii oncotice plasmatice apare hipoalbuminemia ce duce la apariția unor revărsate pericardice și edeme periferice.[4]

46.2.6. Sistem respirator

Atrofia mușchilor respiratori (diafragm, mușchi intercostali) determină reducerea forței inspiratorii și expiratorii, cu hipoventilație, dispnee la efort și risc crescut de infecții pulmonare. Capacitatea vitală și volumul expirator forțat scad semnificativ, iar în cazurile severe, poate fi prezentă insuficiența respiratorie.[1]

46.2.7. Sistem endocrin

Deficitul de hormoni tiroidieni determină apariția hipotiroidismului funcțional cu bradicardie, constipație și intoleranță la frig. Hipogonadismul determină amenoree la femei, respectiv scăderea libidoului și infertilitate la bărbați. Din cauza epuizării rezervelor hepatice de glicogen sunt prezente episoade frecvente de hipoglicemie. Este afectat axul hipotalamo-hipofizar, cu scăderea secreției de hormoni de creștere și gonadotropi. Cortizolul plasmatic crește, ca urmare a disfuncției metabolice.[1]

46.2.8. Rinichi și aparat urinar

Funcția renală este afectată prin scăderea perfuziei (hipotensiune) și a filtrării glomerulare. Din cauza catabolismului muscular sever, ureea și creatinina cresc, putând fi prezentă insuficiența renală acută funcțională (pre-renală). Pacienții prezintă risc crescut de litiază renală și infecții urinare.[1]

46.2.9. Sistemul hematopoetic

Hemoleucograma poate evidenția leucopenie, trombocitopenie, anemie hipocromă, microcitară (prin deficit de fier) sau megaloblastică (prin deficit de vitamina B_{12} sau B_9). Imunitatea celulară și umorală este deprimată, ducând la infecții frecvente și severe. Timpul de coagulare poate fi prelungit prin deficit de vitamină K și proteine de coagulare.[1]

46.2.10. Sistemul nervos central și periferic

Apar tulburări cognitive, pacienții prezentând dificultăți de concentrare, tulburări de memorie, apatie și confuzie. De asemenea, se observă tulburări afective, precum depresie, anxietate, iritabilitate și lipsă de inițiativă. În cazurile severe, apare letargie, somnolență, chiar comă (encefalopatie metabolică).[5]

Pacienții prezintă neuropatii periferice senzoriale și/sau motorii, acuzând amorțeli, parestezii și slăbiciune musculară, din cauza unor deficite vitaminice, în special a celor din grupul B: B_1 (tiamina), B_6 (piridoxina) și B_{12} (cobalamina). Reflexele osteotendinoase pot fi diminuate sau absente.

46.2.11. Sistemul imunitar

Afectarea sistemului imun este una dintre cele mai periculoase consecințe ale denutriției. Scad numărul și funcția limfocitelor T, macrofagelor și neutrofilelor. Pacienții prezintă un risc crescut de infecții virale, bacteriene sau fungice, însă din cauza unui răspuns inflamator diminuat, acestea pot fi de multe ori „mute" clinic, iar vaccinurile ineficiente.

46.2.12. Sistemul reproducător

Dezvoltarea sexuală la adolescenți este întârziată, iar infertilitatea este frecventă, la ambele sexe. Femeile prezintă amenoree hipotalamică prin scăderea hormonului luteinizant și al celui foliculostimulator, iar în cazul unei sarcini, riscul de avort spontan, malformații sau naștere prematură este crescut.[1]

Bibliografie:

1. Saunders J, Smith T. Malnutrition: causes and consequences. Clin Med. 2010 Dec; 10(6):624–7. doi:10.7861/clinmedicine.10-6-624.
2. Green CJ. Existence, causes and consequences of disease-related malnutrition in the hospital and the community, and clinical and financial benefits of nutrition intervention. Clin Nutr. 1999; 18(Suppl 2):3–28.10459070.
3. Balestrieri P, Ribolsi M, Guarino MPL, et al. Nutritional aspects in inflammatory bowel diseases. Nutrients. 2020 Jan 31; 12(2):372. doi:10.3390/nu12020372.
4. Eroğlu AG. Malnutrition and the heart. Turk Pediatri Ars. 2019 Sep 25; 54(3):139–40. doi:10.14744/TurkPediatriArs.2019.03764.
5. Hammond N, Wang Y, Dimachkie MM, Barohn RJ. Nutritional neuropathies. Neurol Clin. 2013 May; 31(2):477–89. doi: 10.1016/j.ncl.2013.02.002.

Capitolul 46.3. Evaluare și management

Oana Albai

46.3.1. Evaluare

Stabilirea diagnosticului este un proces complex care implică anamneza minuțioasă, analiza factorilor de risc, evaluarea clinică (semne fizice, măsurători antropometrice, scoruri de risc), investigații imagistice specifice (tomografie computerizată, osteodensitometrie DEXA, ecografie) și determinarea unor markeri biologici (albumină, markeri inflamatori etc.).[1]

Anamneza este importantă atât pentru diagnostic, cât și pentru depistarea cauzelor denutriției. Se vor analiza condițiile socio-economice (condiții de viață, venit pe membru de familie) și datele referitoare la antecedentele personale patologice.

Se va efectua ancheta alimentară în care va fi evaluat aportul caloric, grupele de alimente consumate, precum și numărul zilnic de mese. De asemenea, pacienții vor fi chestionați în legătură cu fumatul, consumul de alcool, cafea, unele medicamente, toxice sau alte substanțe interzise.

Examenul fizic evidențiază stare generală alterată, masă musculară redusă vizibil, oase zigomatice proeminente, ochi adânciți în orbite, piele palidă, uscată, subțire, lipsită de elasticitate, fanere (păr, unghii) friabile, casante, edeme periferice, în special la membrele inferioare, din cauza hipoalbuminemiei. Pacienții pot prezenta iritabilitate, confuzie, apatie sau depresie. Reflexele pot fi diminuate, iar coordonarea motorie poate fi afectată.

1. Măsurătorile antropometrice oferă o imagine globală asupra statusului nutrițional al unei persoane și trebuie interpretate în contextul vârstei, sexului, istoricului medical și stilului de viață:[2,3]

- Greutatea corporală reprezintă masa totală a corpului și este una dintre cele mai simple și frecvente măsurători antropometrice; se măsoară cu un cântar calibrat, în condiții standard (dimineața, pe nemâncate, fără haine groase sau încălțăminte);
- Înălțimea se măsoară cu un stadiometru, cu subiectul în poziție ortostatică, desculț, cu spatele drept și privirea înainte;
- Indicele de masă corporală (IMC) se calculează utilizând formula: greutate/înălțime^2 (greutatea se exprimă în kilograme, iar înălțimea în metri); este un indicator utilizat pe scară largă pentru a evalua statusul ponderal, dar nu face distincția între masa musculară și țesutul adipos;
- Circumferința abdominală sau perimetrul taliei este un indicator important al țesutului adipos visceral; se măsoară la mijlocul distanței dintre marginea inferioară a ultimei coaste și creasta iliacă;
- Circumferința sau perimetrul șoldurilor se măsoară în jurul șoldurilor, la nivelul maxim al proeminenței feselor;
- Raportul talie/șold este un indicator al distribuției țesutului adipos și se calculează împărțind circumferința taliei la cea a șoldurilor; un raport crescut (>0,90 la bărbați și >0,85 la femei) indică o distribuție androidă (viscerală) a țesutului adipos, asociată cu un risc crescut de boli cardiovasculare;
- Perimetrul brațului se măsoară la mijlocul brațului, între acromion (umăr) și olecran (cot); este un indicator simplu și rapid pentru evaluarea masei musculare și a țesutului adipos subcutanat în special la copii, gravide și vârstnici;
- Grosimea pliului cutanat (tricipital, bicipital, subscapular, suprailiac) se evaluează cu ajutorul unui compas special (plicometru); pliurile cutanate măsoară grosimea stratului de țesut adipos subcutanat și permit estimarea procentului total de țesut adipos;

- Circumferința capului (la sugari și copii mici) este un parametru important în evaluarea dezvoltării neurologice și creșterii craniene; se măsoară în jurul frunții și occiputului și se compară cu valorile de referință corespunzătoare vârstei;
- Indicele brațului este o estimare a masei musculare a brațului și se calculează utilizând perimetrul brațului și grosimea pliului tricipital; este util în evaluarea denutriției proteice.[4]

2. Investigații imagistice:[5]

- Bioimpedanța electrică: măsoară masa slabă, apa corporală, procentul de țesut adipos, prin trecerea unui curent electric de intensitate redusă prin corp;
- Densitometria DEXA (densitometrie dual cu raze X): oferă date referitoare la masa osoasă, masa slabă și compoziția corporală;
- Altele: tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară și ecografia oferă o estimare indirectă a masei corporale.[5]

3. Markeri biologici utili în estimarea statusului nutrițional:

- Albumina serică este unul dintre cei mai utilizați markeri pentru evaluarea statusului proteic; nivelurile scăzute de albumină (<3,5 g/dL) indică denutriție protein-calorică, putând fi modificate și în sindroame inflamatorii, afecțiuni hepatice sau renale;[6]
- Prealbumina (transtiretina) este un indicator sensibil al modificărilor recente ale statusului nutrițional; valorile normale ale acesteia sunt cuprinse între 16 mg/dL și 35 mg/dL, iar niveluri <15 mg/dL sugerează un deficit proteic sever;
- Transferina, proteină plasmatică implicată în transportul fierului în organism, este mai sensibilă decât albumina, dar și ea poate fi influențată de inflamații sau de deficitul de fier, ceea ce îi limitează specificitatea ca marker al denutriției;[7]
- Proteina C reactivă este o proteină de fază acută sintetizată în ficat ca răspuns la inflamații, infecții, traumatisme sau boli cronice; este esențială în diferențierea tipurilor de denutriție: de tip inflamator (din boli cronice, neoplazii) sau non-inflamator (post-înfometare);
- Limfocitele totale pot scădea în contextul denutriției, deoarece sistemul imun este afectat prin carența de nutrienți, în special de proteine; un număr total de limfocite mai mic de 1500/mm³ sugerează imunosupresie asociată malnutriției;
- Colesterolul total poate fi scăzut în denutriția severă, în special în cazurile de malnutriție cronică sau în sindroamele de malabsorbție; niveluri <160 mg/dL indică o stare catabolică prelungită;
- Creatinina urinară și raportul creatinină/înălțime sunt utilizate pentru a estima masa musculară; scăderea creatininei urinare reflectă pierderea masei musculare, frecvent întâlnită în denutriția proteică;[7]
- Zincul și alte microminerale (seleniu, cupru) au niveluri scăzute la cei cu denutriție, în special în formele asociate sindromului de malabsorbție sau într-o alimentație deficitară pe termen lung; carențele acestor micronutrienți influențează imunitatea, vindecarea rănilor și alte funcții biologice esențiale;
- Vitaminele hidrosolubile (în special B_1, B_6, B_9, B_{12}) și liposolubile (A, D, E, K) trebuie evaluate, deoarece deficitul lor este frecvent la pacienții cu denutriție și determină diverse manifestări clinice: neuropatie, anemie, tulburări de coagulare.

Cele mai utilizate scoruri și instrumente de evaluare sunt Mini Nutritional Assessment (MNA), Subjective Global Assessment (SGA), Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), Nutrition Risk Screening (NRS) 2002, recomandat de Societatea Europeană de Nutriție Parenterală și Enterală (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition = ESPEN) și utilizat în special în mediul spitalicesc pentru a identifica pacienții cu risc de a dezvolta denutriție. De asemenea, scorurile Controled Nutritional Status (CONUT) – Status Nutrițional Controlat – și Prognostic Nutritional Index (PNI) – Indicele Nutrițional de Prognostic – sunt instrumente de evaluare a statusului nutrițional și pot

aprecia prognosticul în diferite afecțiuni. CONUT utilizează albumina serică, colesterolul total și numărul de limfocite, în timp ce PNI utilizează albumina serică și numărul total de limfocite.[7,8]

46.3.2. Management

Principiile generale și obiectivele principale de management al denutriției sunt reprezentate de:

- Corectarea deficitelor nutriționale;
- Prevenirea complicațiilor, în special infecții, sarcopenie (pierderea progresivă a masei și forței musculare), insuficiență multiplă de organe;
- Ameliorarea prognosticului și calității vieții.

Pentru un management corect, sunt necesare evaluarea nutrițională completă (greutate, IMC, circumferință abdominală și brahială, bioimpedanță, parametrii biologici etc.), stabilirea necesarului energetic, elaborarea unui plan nutrițional personalizat și monitorizarea periodică.

Căile de alimentare sunt: orală, enterală (sonda de alimentare naso-gastrică, naso-jejunală, gastrostomă, jejunostomă) și parenterală (parţială sau totală).[9,10]

46.3.2.1. Alimentarea orală

Se recomandă ajustarea alimentației, cu adoptarea unor diete hipercalorice și hiperproteice, pentru refacerea masei musculare și creștere în greutate până la obținerea unui IMC normal. Această ajustare trebuie să țină cont de cauza denutriției și de toleranța pacientului.

Necesarul caloric este crescut; în general se recomandă 30-35 kcal/kgc/zi, pentru cazurile ușoare și moderate de denutriție, și până la 40-45 kcal/kgc/zi, în formele severe sau în cazuri cu infecții, intervenții chirurgicale sau alte afecțiuni asociate.[9]

Aportul energetic trebuie asigurat printr-o proporție echilibrată de macronutrienți:

- Glucide (50-60% din necesarul energetic zilnic), obținute din cereale, fructe, legume, pâine integrală, orez;
- Proteine (15-20% din necesarul energetic zilnic), aproximativ 1,2-2 g proteine/kgc/zi, în funcție de gradul de denutriție, obținute în principal din carne slabă, ouă, lactate, leguminoase, suplimente proteice orale; rolul lor primordial constă în refacerea țesuturilor, menținerea masei musculare, sinteza unor enzime și hormoni;
- Lipide (25-30% din necesarul energetic zilnic), cu rol important în absorbția vitaminelor liposolubile (A, D, E, K) și susținerea sistemului nervos, obținute în principal din: uleiuri vegetale (măsline, floarea-soarelui), pește gras, avocado, nuci.

Atunci când alimentația obișnuită nu acoperă necesarul caloric, se recomandă suplimente nutriționale orale - formule hipercalorice și hiperproteice (1,5-2 kcal/mL, 18-20 g proteine/flacon). Acestea pot fi administrate între mese sau ca înlocuitor de masă.[11]

Se recomandă mese mici, frecvente, ușor digerabile (5-6 mese pe zi), textura alimentelor să fie adaptată în funcție de dificultățile de masticație sau înghițire și menținerea unui aport hidric corespunzător, în special dacă există pierderi prin febră, diaree sau vărsături.

Preparate și gustări bogate în calorii și proteine sunt: băuturi calde (ciocolată caldă, cafea cu lapte), cereale, batoane de cereale fortificate, clătite, prăjituri cu unt și gem, unt de arahide, fructe uscate, oleaginoase, semințe, iaurturi cremoase, înghețată, budinci, milkshake, smoothie, paste făinoase.

46.3.2.2. Nutriția enterală

Se realizează cu ajutorul sondelor naso-gastrice sau naso-jejunale sau prin intermediul gastro- sau jejunostomelor. Formulele utilizate în cadrul nutriției enterale sunt special concepute pentru a oferi toți nutrienții necesari și conțin proteine, glucide, lipide, vitamine, minerale, în funcție de necesitățile specifice fiecărui pacient.[12]

Preparatele pot fi:

- Polimerice (standard), ce conțin proteine intacte, glucide și lipide și necesită o funcție digestivă normală: Nutrison, Isosource, Fresubin Original;
- Oligomerice (semielementare), ce conțin peptide, trigliceride cu lanț mediu, glucide ușor digerabile și sunt indicate în sindroamele de malabsorbție, pancreatită: Peptamen, Survimed OPD;
- Elementare, ce conțin aminoacizi, glucoză, trigliceride, în special cu lanț mediu; ele sunt mai costisitoare, au o absorbție rapidă și toleranță digestivă crescută;
- Speciale, ce constau în amestec de glucide, proteine și emulsii lipidice, pentru a satisface nevoile nutriționale particulare ale unor cazuri cu diverse disfuncții de organe (rinichi, ficat, pancreas, cord) sau cu stres metabolic marcat (traumatism, sepsis).

Necesarul caloric trebuie adaptat în funcție de statusul pacientului (25-45 kcal/kgc/zi) și de afecțiunile asociate, fiind mai mare în cazul pacienților critici.

Necesarul proteic variază și el în funcție de starea pacientului (0,8-2 g/kgc/zi), fiind mai mare la pacienții critici.[13,14]

46.3.2.3. Nutriția parenterală

Aceasta presupune administrarea intravenoasă a unui amestec de substanțe nutritive esențiale (glucide, proteine, lipide, electroliți, vitamine și microminerale), pentru menținerea sau corectarea statusului nutrițional.[15]

Se face printr-un cateter venos central (vena subclavie sau jugulară), în special pentru nutriția parenterală totală, și printr-un cateter venos periferic, pentru nutriția parenterală parțială, cu soluții diluate și pe termen mai scurt.

Se poate administra continuu (infuzie timp de 24 de ore, fără pauză) cu pompă de perfuzie, preferabil la pacienți spitalizați, și ciclic sau intermitent (infuzie timp de 12-16 ore/zi), la pacienți stabili, la domiciliu.

Soluțiile utilizate sunt: soluții de aminoacizi, de glucoză, emulsii lipidice, soluții cu vitamine, cu microminerale, cu electroliți (KCl, NaCl, gluconat de calciu) sau soluții în amestec, care conțin lipide, glucoză, aminoacizi, unele minerale (de exemplu, Kabiven).[16]

Pentru un adult cu denutriție ușoară sau moderată, necesarul caloric este de 25-30 kcal/kgc/zi, necesarul proteic de 1,2-1,5 g/kgc/zi, iar necesarul lichidian de 30-35 mL/kgc/zi.

Pentru un adult cu denutriție severă sau critic, necesarul caloric este de 30-35 kcal/kgc/zi, necesarul proteic de 1,5-2 g/kgc/zi, iar necesarul lichidian de 35-40 mL/kgc/zi.

Monitorizarea pacientului cu denutriție, pe parcursul managementului, este complexă, riguroasă și necesită o colaborare multidisciplinară între medic specialist, dietetican, asistent medical și psiholog.[17]

La fiecare consultație sau vizită medicală pacientul va fi cântărit, se va calcula IMC, se va măsura circumferința abdominală, circumferința brațului și pliul cutanat tricipital.

Markerii biologici, precum albumina, prealbumina (transtiretina), proteina C reactivă, electroliții (sodiu, potasiu, magneziu, calciu, fosfor), hemoleucograma, feritina, nivelul seric de vitamine și microminerale (vitamina B_9, B_{12}, D, zinc, fier), se vor monitoriza lunar sau chiar săptămânal, în unele cazuri.

Totodată, la 1-3 luni, trebuie evaluată capacitatea funcțională a pacientului, prin teste precum forța de prindere cu dinamometrul sau testul de mers timp de 6 minute, mai ales la pacienții vârstnici sau spitalizați.

Bibliografie:

1. Serón-Arbeloa C, Labarta-Monzón L, Puzo-Foncillas J, et al. Malnutrition Screening and Assessment. Nutrients. 2022 Jun 9; 14(12):2392. doi:10.3390/nu14122392.
2. Hamada Y. Objetive Data Assessment (ODA) Methods and Nutritional Assessment Tools. J. Med. Investig. 2015 Aug; 62:119–22. doi:10.2152/jmi.62.119.
3. Pinto AC, Sousa AS, Amaral TF, Guerra RS. Association between Anthropometric Indicators of Nutrition Status and Length of Hospital Stay in Hospitalized Patients. J. Parenter. Enter. Nutr. 2021 Feb; 45:381–93. doi:10.1002/jpen.1844.
4. Madden AM, Smith S. Body Composition and Morphological Assessment of Nutritional Status in Adults: A Review of Anthropometric Variables. J. Hum. Nutr. Diet. 2016 Feb; 29:7–25. doi: 10.1111/jhn.12278.
5. Llames L, Baldomero V, Iglesias ML, Rodota LP. Values of the Phase Angle by Bioelectrical Impedance: Nutritional Status and Prognostic Value. Nutr. Hosp. 2013 Mar-Apr; 28:286–95. doi: 10.3305/nh.2013.28.2.6306.
6. Keller U. Nutritional Laboratory Markers in Malnutrition. J. Clin. Med. 2019 May 31; 8:775. doi: 10.3390/jcm8060775.
7. Cynober L. Advances in Analytical Techniques: From Biochemical Assessment of Nutritional Status to the Identification of Controlling Factors. Clin. Nutr. 2003; 22(Suppl. 2):37–42. doi: 0.1016/S0261-5614(03)00160-2.
8. Kroc Ł, Fife E, Piechocka-Wochniak E, Sołtysik B, Kostka T. Comparison of Nutrition Risk Screening 2002 and Subjective Global Assessment Form as Short Nutrition Assessment Tools in Older Hospitalized Adults. Nutrients. 2021 Jan 14; 13(1):225. doi: 10.3390/nu13010225.
9. Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. Clin Nutr. 2014 Dec; 33(6):929–36. doi: 10.1016/j.clnu.2014.04.007.
10. Nounkeu CD, Dharod JM. Integrated Approach in Addressing Undernutrition in Developing Countries: A Scoping Review of Integrated Water Access, Sanitation, and Hygiene (WASH) + Nutrition Interventions. Curr Dev Nutr. 2021 Jul; 5(7):nzab087. doi:10.1093/cdn/nzab087.
11. Lin CC, Shih MH, Chen CD, Yeh SL. Effects of adequate dietary protein with whey protein, leucine, and vitamin D supplementation on sarcopenia in older adults: An open-label, parallel-group study. Clin Nutr. 2021 Mar; 40(3):1323–9. doi:10.1016/j.clnu.2020.08.017.
12. Doley J. Enteral Nutrition Overview. Nutrients. 2022 May 24; 14(11):2180. doi:10.3390/nu14112180.
13. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) JPEN J. Parenter. Enteral Nutr. 2016 Feb; 40:159–211. doi:10.1177/0148607115621863.
14. Compher C, Bingham AL, McCall M, et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. JPEN J. Parenter. Enteral Nutr. 2022 Jan; 46:12–4. doi:10.1002/jpen.2267.
15. Stout SM, Cober MP. Metabolic Effects of Cyclic Parenteral Nutrition Infusion in Adults and Children. Nutr. Clin. Pract. 2010 Jun; 25:277–81. doi:10.1177/0884533610368701.
16. Berlana D. Parenteral Nutrition Overview. Nutrients. 2022 Oct 25; 14(21):4480. doi:10.3390/nu14214480.
17. Wengler A, Micklewright A, Hébuterne X, et al. Monitoring of patiens on home parenteral nutrition (HPN) in Europe: a questionnaire based study on monitoring practice in 42 centers. Clin Nutr. 2006 Aug; 25:693–700. doi:10.1016/j.clnu.2006.01.026

Secțiunea 47. Principiile Studiului Epidemiologic

Capitolul 47.1. Introducere în medicina bazată pe dovezi

Bogdan Timar

Fenomenul de variabilitate inter- și intra- individuală ce caracterizează biologia, în general, și implicit medicina, reprezintă problematica centrală ce stă la baza premiselor asociate genezei informației medicale din medicina bazată pe dovezi. Fenomenul acceptă premisa că, în biologie și implicit medicină, nu există doi indivizi identici din punct de vedere al caracteristicilor studiate. Acceptarea premisei presupune că o intervenție în medicină nu se va solda niciodată cu un răspuns biologic perfect identic. Mai mult, o intervenție identică, nu va genera un răspuns biologic perfect identic în cazul repetării sale la același individ. Așadar, acceptarea premisei variabilității inter și intra-individuale face ca procesul de obținerea și validare al dovezilor în medicină să fie diferit de obținerea și validarea dovezilor în alte ramuri ale științei.[1,2]

Procedurile și tehnicile ce stau la baza genezei și validării dovezilor medicale în medicina bazată pe dovezi se regăsesc în domeniul biostatisticii. După cum sugerează și etimologia termenului (format din prefixul bio- și termenul statistică), biostatistica este o sub-ramură a statisticii, particularizată pentru a răspunde cerințelor comportamentului specific lumii vii. La rândul său, biostatistica are două ramuri majore: biostatistica descriptivă și biostatistica inferențială. [3,4]

Biostatistică descriptivă este reprezentată de totalitatea tehnicilor și procedurilor necesare prin care pot fi descrise grupuri în ansamblul lor.

Biostatistica inferențială își propune să estimeze caracteristicile unei populații, pe baza unor observații făcute într-un grup extras din acea populație. În alte cuvinte, cu ajutorul tehnicilor de biostatistică inferențială, în medicina bazată pe dovezi putem estima caracteristicile unor indivizi fără a avea acces direct la acele caracteristici, pe baza caracteristicilor observate la alți indivizi analizați (indivizii analizați reprezentând eșantionul, sau grupul de studiu). [3-5]

47.1.1. Noțiuni de biostatistică descriptivă

Informația este *acel ceva* care înlătură cel puțin o necunoscută. Pentru exemplificare, utilizăm intenționat termenul vag *acel ceva,* întocmai pentru a sublinia caracterul necondiționat material al informației.

Cantitatea de informație obținută în urma apariției unui eveniment este corelată invers cu probabilitatea de apariție a acelui eveniment. În urma apariției unui eveniment probabil, va apărea o cantitate redusă de informație (fiind un eveniment probabil numărul de situații posibile a apărea în afara sa este mai redus, astfel încât numărul de necunoscute înlăturate de apariția evenimentului este și el mai redus) respectiv în urma apariției unui eveniment puțin probabil cantitatea de informație obținută este crescută (fiind un eveniment puțin probabil, numărul de situații ce ar fi putut apărea este mai crescut, astfel încât numărul de necunoscute înlăturate de apariția evenimentului este mai crescut).

Datele sunt acele informații transpuse într-o formă adecvată prelucrării (fie de mintea umană, fie de o mașină). Spre exemplificare: dacă vedem cât de înaltă este o persoană doar privind-o, vom intra în posesia informației cu privire la înălțimea acesteia. Cu toate acestea, este puțin probabil să fim capabili să valorificăm sau să prelucrăm această informație (există multe situații în care vedem două persoane în locații diferite și, chiar dacă suntem în posesia informației cu privire la înălțimea celor două persoane, este posibil să nu putem spune care dintre cele două persoane este mai înaltă). Dacă vom afla înălțimea în metri sau centimetri (informație formalizată sub formă de date) a persoanelor respective, vom putea realiza cu ușurință o comparație corectă.

Frecvent, datele sunt obținute în urma procedeului de măsurare. Măsurarea reprezintă procesul de asignare reproductibilă a unor valori, pe baza unui set prestabilit de reguli sau convenții. [6,7]

Variabilele reprezintă locația în care sunt stocate informațiile formalizate sub formă de date. După cum sugerează și numele, variabilele au proprietatea fundamentală de a putea lua mai multe valori. Prin ocuparea variabilei de către o valoare, sunt eliminate o serie de necunoscute, astfel încât, putem considera că ocuparea variabilei cu o valoare duce la stocarea de informație.

Având în vedere că, în funcție de specificul lor, informațiile pot avea un comportament diferit și suportă operații diferite, există mai multe tipuri de variabile, la rândul lor ce au caracteristici diferite, ce generează un comportament și suportă operații diferite.

Principalele tipuri de variabile sunt: [8,9]

- Nominale (sau numite și calitative)
    - Arată doar apartenența la un grup
    - În interiorul grupului, indivizii sunt identici din punctul de vedere al caracteristicii descrisă de variabila respectivă
    - Indivizii nu pot fi ordonați în funcție de această variabilă
    - Nu suportă operații aritmetice
    - *Exemple:* culoarea ochilor, gustul, grupa de sânge, etnicitatea.
- Ordinale
    - Permit ordonarea șirului pe baza unei convenții prestabilite
    - Indică poziția individului într-un șir ordonat
    - De regulă poate lua un număr finit de valori
    - Nu respectă neapărat proporționalitatea pe scara de valori
    - Nu suportă operații aritmetice
    - *Exemple:* intensitatea durerii, stadializarea neoplaziilor, severitatea simptomelor
- Numerice continue
    - Respectă proporționalitatea
    - Sunt de regulă obținute în urma unei măsurători
    - Pot lua o infinitate de valori pe scara de măsurare
    - Au, de regulă, caracter analog
    - Respectă proporționalitatea pe scara de valori
    - Sunt codificate, de regulă, sub formă de numere reale
    - Suportă operații aritmetice
    - *Exemple:* înălțimea, glicemia, colesterolul

O subclasă de variabile nominale sunt variabilele dihotomice. Acestea pot lua două valori care se exclud reciproc. *Exemple:* viu sau decedat; bărbat sau femeie.

47.1.2. Noțiuni de biostatistică inferențială

47.1.2.1. Termeni utilizați

Populație: totalitatea indivizilor care au un set comun de caracteristici. Setul comun de caracteristici, definește criteriul de includere în populație

Eșantion: un subgrup al populației, supus analizei.

Problematica centrală a biostatisticii inferențiale este estimarea caracteristicilor unei populații pe baza statisticilor unui eșantion extras din populația respectivă.

Estimarea caracteristicilor unei populații se face utilizând o *aproximare* a caracteristicilor sale, cu un oarecare grad de încredere.

47.1.2.2. Estimarea intervalelor de valori

Utilizând funcția de distribuție a valorilor în interiorul eșantionului, pe baza statisticilor eșantionului, putem estima în ce interval se va regăsi un procent din populație. Aceste intervale sunt calculate cu ajutorul scorurilor *z*. [10]

Spre exemplificare, într-o populație Gaussiană, în intervalul cuprins între Medie – 2DS și Medie + 2DS se vor regăsi 95% dintre constituenții populației respective. Analog, între Medie – DS și Medie + DS 68% respectiv între Medie – 3DS și Medie + 3DS 99.7% dintre constituenții populației.

Eroarea standard a mediei este indicatorul de dispersie care ne arată gradul de împrăștiere a mediilor eșantioanelor în jurul mediei reale a populației. [11-13]

$$ESM = \frac{DS}{\sqrt{n}}$$

Unde DS este deviația standard a eșantionului iar n dimensiunea eșantionului (numărul de indivizi din eșantion).

Estimarea mediei populației poate fi realizată utilizând statistici ale eșantioanelor extrase din populație. Spre exemplificare, într-o populație Gaussiană, cu o încredere de 95% media populației se va regăsi între Media eșantionului – 2ESM și Media eșantionului + 2ESM. [10,14]

47.1.2.3. Testarea statistică

În medicina bazată pe dovezi, după definirea ipotezelor de cercetare (ipotezele de cercetare definesc întrebarea la care studiul nostru dorește să răspundă), pentru a genera dovezile la nivel populațional se definesc ipotezele statistice. Aceste ipoteze statistice sunt formulate diferit în funcție de tipul de analiză utilizată pentru a răspunde la întrebarea formulată în ipotezele de cercetare. Formularea ipotezelor statistice nu face obiectul conținutului acestui tratat; cu toate acestea, ne putem imagina că ipotezele statistice vin să confirme sau să infirme dacă observațiile de la nivelul eșantionului de studiu sunt reproductibile la nivelul populației din care eșantionul a fost extras. Se utilizează două ipoteze statistice: ipoteza de nul (H_0) care enunță că observația de la nivelul eșantionului nu poate fi generalizată la nivelul întregii populații respectiv ipoteza alternativă (H_a) care enunță că cele observate la nivelul eșantionului pot fi extrapolate la nivelul întregii populații. În alte cuvinte, ipoteza de nul sugerează că observația rezultată în urma analizei eșantionului a apărut printr-o întâmplare, neavând legătură cu factorul studiat; fiind apărută printr-o întâmplare, nu putem concluziona că acțiunea factorului la nivelul altor indivizi din populație va genera un efect în sensul celui observat în studiu. Pe de altă parte, ipoteza alternativă enunță că cele observate în eșantionul de studiu nu au apărut întâmplător, ci au legătură cu factorul studiat; astfel, având în vedere că cele observate în studiu nu au apărut întâmplător, ne putem aștepta ca factorul studiat în experiment să producă în populația din care a fost extras eșantionul un efect în aceeași direcție cu efectul observat. Atenție, ipotezele statistice nu menționează magnitudinea efectului factorului studiat în populație, ci doar sensul efectului. [15]

Pentru exemplificare: dacă ne dorim să studiem efectul asupra glicemiei a unui medicament despre care nu se cunoaște dacă ar modifica valorile glicemice, reducând în scop exemplificativ, am putea proceda în felul următor:

- *Măsurăm valoarea glicemiei în eșantionul de studiu, înainte de administrarea medicamentului evaluat. Calculăm indicatorul de tendință centrală pentru variabila analizată*

(de exemplu, ar putea fi vorba de media glicemiei în eșantion înainte de administrarea medicamentului studiat)

- *Administrăm medicamentul tuturor pacienților din studiu*
- *Măsurăm valoarea glicemiei în eșantionul de studiu, după administrarea medicamentului evaluat. Calculăm indicatorul de tendință centrală pentru variabila analizată (de exemplu, media glicemiei în eșantion după administrarea medicamentului de studiu).*
- *Evaluăm media glicemiilor după administrarea medicamentului vs. înainte de administrarea medicamentului.*

În situația în care există diferențe între cele două medii, am putea să ne gândim că medicamentul studiat influențează valoarea glicemiei. Cu toate acestea, în momentul de față, nu putem afirma că am generat o dovadă din punct de vedere medical. Este bine cunoscut că valoarea glicemiei este una dintre cele mai dinamice variabile biologice; suplimentar, știm că măsurarea glicemiei este un proces supus unei erori acceptabile de măsurare (abatere de laborator sau abatere a glucometrului). Astfel, din punct de vedere practic, este aproape imposibil sa putem obține, indiferent de situație, o medie identică a glicemiilor eșantionului de studiu înainte vs. după tratament (de altfel, e aproape imposibil să obținem o medie identică a glicemiilor într-un grup în două momente de timp, indiferent daca există sau nu o intervenție). Așadar, simpla existență a unor diferențe între medii, nu poate valida în acest moment afirmația că medicamentul studiat modifică valorile glicemiei. În această situație punctuală, ipotezele statistice ar putea fi enunțate în felul următor:

H_0: Diferențele observate între cele două medii au apărut printr-o simplă întâmplare, și nu au neapărat legătură cu medicamentul studiat. Nu putem generaliza spunând că medicamentul studiat influențează valorile glicemiei în întreaga populație de interes

H_a: Diferențele observate între cele două medii nu au apărut întâmplător – au legătură cu medicamentul studiat. Putem generaliza spunând că medicamentul studiat influențează valorile glicemiei în întreaga populație de interes.

Testarea statistică este procedeul prin care validăm una dintre cele două ipoteze statistice. Rezultatul unui test statistic este întotdeauna o probabilitate (notată p). Reducând în scop exemplificativ, ne putem imagina că probabilitatea p (rezultatul testului statistic) ne arată care este probabilitate ca efectul observat în studiu (!atenție! doar sensul, nu și magnitudinea efectului) să fi apărut întâmplător. Fiind o probabilitate, p ia valori între 0 și 1 (echivalând cu 0% respectiv 100%). În contrast, valoarea (1-p) ne indică probabilitatea ca observația din studiu să nu fi apărut întâmplător (echivalent cu probabilitatea ca observația să fi apărut din cauza factorului pe care îl studiem în experiment).

Având în vedere că în lumea vie și implicit nici în medicină, nu există certitudini absolute, nici în urma testării statistice nu pot fi generate certitudini absolute. Așadar, prin convenție, în medicină, de cele mai multe ori, considerăm că dacă există o probabilitate de sub 5% ca o observație să fi apărut printr-o simplă întâmplare și nu datorită factorului studiat ($p<0,05$), putem generaliza observația la nivelul întregii populații. În schimb, probabilitatea ca observația să fi apărut întâmplător este mai mare sau egală cu 5% ($p\geq0,05$), nu putem generaliza spunând că ceea ce s-a întâmplat în eșantionul de studiu ne așteptăm să se întâmple și în populație. Această valoare $p=0,05$ este numită și prag de semnificație; modul în care este ales, prin convenție, în cele mai multe studii medicale, nu reprezintă obiectul acestui capitol din tratat. [16]

Erorile statistice

Revenind la premisa că în medicină nu există certitudini absolute, devine evident că, inclusiv în situația aplicării corecte a metodelor de testare statistică, și acestea sunt supuse erorilor. Acesta este

motivul pentru care, atunci când sunt prezentate rezultatele unei testări statistice, în funcție de care sunt validate ipoteze statistice, acestea sunt însoțite de doi termeni, importanți în analiza critică a rezultatelor obținute: nivelul de încredere și puterea statistică.

Nivelul de încredere ne arată care este probabilitatea ca testul aibă dreptate în situația în care a oferit un rezultat ce indică semnificație statistică. În alte cuvinte, nivelul de încredere ne arată care este probabilitatea ca ipoteza alternativă să fie adevărată și în realitate în situația în care testul a validat ipoteza alternativă.

Puterea statistică ne arată care este probabilitatea ca dacă în realitate există semnificație statistică, testul sa detecteze această semnificație statistică. În alte cuvinte, puterea statistică ne arată care este probabilitatea ca dacă în realitate există semnificație statistică, aceasta să fie detectată de către testul nostru.

Într-un scenariu obișnuit, pe măsură ce puterea statistică crește, de regulă nivelul de încredere al testului scade, și vice-versa. De regulă, testarea statistică se face astfel încât să se obțină o încredere a testării statistice de 95% în condițiile unei puteri statistice de 80%. În practică, încrederea testului și puterea statistică sunt parametrii esențiali pentru dimensionarea eșantionului de studiu, deoarece un eșantion de dimensiuni mici nu va genera suficient de multă putere statistică pentru a demonstra semnificația statistică, chiar daca în realitate aceasta există. Invers, un eșantion de dimensiuni foarte mari, chiar dacă va genera o putere statistică crescută, va genera în contra-partidă o încredere mai scăzută în situația în care va demonstra semnificație statistică. Alături de numărul de participanți din eșantion, contează dimensiunea efectului (un efect mai crescut generează mai multă putere în paralel cu scăderea încrederii) și dispersia valorilor studiate în eșantion (o dispersie crescută generează mai multă în credere în paralel cu scăderea puterii testului). [15,16]

Bibliografie

1. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ. 1996;312(7023):71-72.
2. Shannon CE. A mathematical theory of communication. Bell Syst Tech J. 1948;27:379-423, 623-656.
3. Rosner B. Fundamentals of Biostatistics. 8th ed. Boston (MA): Cengage Learning; 2016.
4. Kirkwood BR, Sterne JAC. Essential Medical Statistics. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science; 2003.
5. Pagano M, Gauvreau K. Principles of Biostatistics. 3rd ed. Boston (MA): Cengage; 2018.
6. Streiner DL, Norman GR, Cairney J. Health Measurement Scales: A Practical Guide to Their Development and Use. 5th ed. Oxford: Oxford University Press; 2015.
7. JCGM 200:2012. International vocabulary of metrology—Basic and general concepts and associated terms (VIM). 3rd ed. Sèvres: BIPM; 2012.
8. Stevens SS. On the theory of scales of measurement. Science. 1946;103(2684):677-680.
9. Altman DG. Practical Statistics for Medical Research. London: Chapman & Hall; 1991.
10. Moore DS, McCabe GP, Craig BA. Introduction to the Practice of Statistics. 9th ed. New York (NY): W.H. Freeman; 2017.
11. Altman DG, Bland JM. Standard deviations and standard errors. BMJ. 2005;331(7521):903.
12. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. 2nd ed. Hillsdale (NJ): Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
13. Biau DJ, Kernéis S, Porcher R. Statistics in brief: The importance of sample size in the planning and interpretation of medical research. Clin Orthop Relat Res. 2008;466(9):2282-2288.
14. Cumming G, Finch S. Inference by eye: Confidence intervals and how to read pictures of data. Am Psychol. 2005;60(2):170-180.

15. Neyman J, Pearson ES. On the problem of the most efficient tests of statistical hypotheses. Philos Trans R Soc Lond A. 1933;231:289-337.
16. Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA's statement on p-values: context, process, and purpose. Am Stat. 2016;70(2):129-133.

Capitolul 47.2. Analiza riscului. Studii epidemiologice

Bogdan Timar

47.2.1. Analiza riscului

Riscul de apariție a unui eveniment este asimilabil probabilității de apariție a acelui eveniment și poate fi cuantificat împărțind numărul de situații în care evenimentul apare la numărul de situații în care evenimentul ar fi putut apărea. Probabilitatea de apariție a unui eveniment (și implicit riscul de apariție al acelui eveniment) se măsoară pe o scară de la 0 la 1 (echivalente pentru 0% respectiv 100%). O probabilitate egală cu 0 înseamnă că evenimentul nu apare niciodată, respectiv o probabilitate egală cu 1 înseamnă că evenimentul apare întotdeauna. [1,2]

Analiza riscului în medicină presupune a evalua în ce măsură un factor crește probabilitatea de apariție a unui eveniment (caz în care va fi considerat factor de risc pentru evenimentul de interes), scade probabilitatea de apariție a unui eveniment (caz în care va fi considerat factor de protecție pentru evenimentul de interes) respectiv dacă nu modifică probabilitatea de apariție a unui eveniment (caz în care va fi considerat factor indiferent pentru evenimentul de interes). [3]

Având în vedere că dacă am cunoaște doar probabilitatea de apariție a unui eveniment în rândul indivizilor expuși la factorul pe care îl analizăm nu am avea informații cu privire la care ar fi fost probabilitatea de apariție a evenimentului dacă nu ar fi fost expuși la factorul analizat. Așadar, pentru a putea face o comparație, soluția acceptată este de a compara probabilitatea de apariție a evenimentului la indivizi expuși vs. probabilitatea de apariție a evenimentului la indivizi care nu sunt expuși la factorul analizat, apărând astfel două grupuri: indivizi expuși și indivizi ne-expuși. E important pentru fidelitatea rezultatelor studiului ca cele două grupuri să aibă caracteristici cât mai asemănătoare (eventualele caracteristici diferite ale indivizilor din grup ar putea duce la o modificare a probabilității de apariție a evenimentului, generând bias) precum este important și ca ambele grupuri să continue în condiții cât mai similare de comportament, mediu și viață (acestea, la rândul lor putând să modifice independent de factorul studiat probabilitatea de apariție a evenimentului de interes, generând astfel bias). Termenul de *bias* descrie orice componentă externă factorului studiat, care influențează rezultatul studiului, generând interpretări eronate ale rezultatelor și concluziilor studiului (în principal prin confuzie - designul studiului asociind efectul obținut cu impactul factorului studiat). [1,2,4,5]

Procesul prin care se compară probabilitatea de apariție a unui eveniment în rândul indivizilor expuși vs. probabilitatea de apariție a unui eveniment în rândul indivizilor ne-expuși se numește studiu epidemiologic. [1]

Pentru a evalua, în urma derulării unui studiu epidemiologic, dacă un factor este risc, protecție sau indiferent pentru un eveniment de interes, va fi necesară comparația riscului de apariție al evenimentului la indivizii expuși cu riscul de apariție al evenimentului la indivizii ne-expuși. Astfel, apar următoarele trei situații:

- Riscul la expuși este mai mare decât riscul la ne-expuși: factorul este considerat factor de risc pentru evenimentul de interes
- Riscul la expuși este la fel de mare ca riscul la ne-expuși: factorul este considerat factor indiferent pentru evenimentul de interes
- Riscul la expuși este mai mic decât riscul la ne-expuși: factorul este considerat factor de protecție pentru evenimentul de interes

Pentru a realiza analiza riscului, grupul de studiu se împarte în patru sub-grupuri, în funcție de două criterii:

- Prezența sau absența expunerii
- Apariția sau absența apariției evenimentului de interes

Datele astfel obținute se vor introduce într-un tabel, numit tabel de contingență, pe modelul celui de mai jos, care va conține pe rânduri prezența sau absența expunerii (notate E+ respectiv E-) iar pe coloane apariția sau absența apariției evenimentului de interes (pentru a evita confuzia, evenimentul de interes va fi numit în continuare boală și va fi notat B+ respectiv B-).

Tabelul de contingență

	B+	**B-**
E+	**a**	**b**
E-	**c**	**d**

Așadar, pe primul rând al tabelului vor fi introduși indivizii expuși (E+). În urma analizei datelor clinice ale studiului epidemiologic, aceștia vor fi împărțiți în expuși care au dezvoltat boala (B+) respectiv expuși care nu au dezvoltat boala (B-). Similar, pe al doilea rând al tabelului vor fi introduși indivizii ne-expuși (E-). În urma analizei datelor clinice ale studiului epidemiologic, și aceștia vor fi împărțiți în ne-expuși care au dezvoltat boala (B+) respectiv ne-expuși care nu au dezvoltat boala (B-).

În final, tabelul de contingență, va conține următoarele numere:

- a – numărul de persoane care au fost expuse și au dezvoltat boala
- b – numărul de persoane care au fost expuse și nu au dezvoltat boala
- c – numărul de persoane care nu au fost expuse și au dezvoltat boala
- d – numărul de persoane care nu au fost expuse și nu au dezvoltat boala

Reiese că:

- Numărul total de participanți în studiu este de a+b+c+d
- Numărul total de persoane expuse în studiu este a+b
- Numărul total de persoane ne-expuse în studiu este c+d
- Numărul total de persoane bolnave din studiu este a+c
- Numărul total de persoane ne-bolnave din studiu este b+d

Ținând cont că riscul (probabilitate) de apariție al unui eveniment este dat de numărul de persoane la care evenimentul apare împărțit la numărul total de persoane la care ar fi putut apărea, rezultă că vom putea calcula:

Riscul de apariție al bolii la persoane expuse R(E+), ca fiind numărul de persoane expuse și îmbolnăvite (a) împărțit la numărul total de persoane expuse (a+b)

$$R(E+) = \frac{a}{a+b}$$

Riscul de apariție al bolii la persoane ne-expuse R(E-), ca fiind numărul de persoane ne-expuse și îmbolnăvite (c) împărțit la numărul total de persoane ne-expuse (c+d)

$$R(E-) = \frac{c}{c+d}$$

Chiar dacă obținerea celor doi indicatori, R(E+) și R(E-) ne permite să efectuăm o primă evaluare a riscului generat de factorul studiat, după cum urmează

- R(E+)>R(E-) factor de risc

- R(E+)=R(E-) factor indiferent
- R(E+)<R(E-) factor de protecție

observam că prin împărțirea celor două riscuri, putem obține suplimentar și informația referitoare la de câte ori este mai mare respectiv de câte ori este mai mic riscul odată cu expunerea și nu doar informația cu privire la care dintre cele riscuri este mai mare (cum de altfel se întâlnea în situația descrisă mai sus).

Raportul dintre cele două riscuri se numește risc relativ sau risk ratio (RR), și se calculează utilizând următoarea formulă: [1,6]

$$\boldsymbol{RR = \frac{R(E+)}{R(E-)} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} = \frac{a}{a+b} \times \frac{c+d}{c} = \frac{a \times (c+d)}{c \times (a+b)}}$$

Pentru interpretare, valoarea RR se compară cu valoarea 1 (dacă riscul la expuși este mai mare decât la ne-expuși RR va fi supraunitar, dacă riscul la expuși este mai mic decât riscul la ne-expuși RR va fi subunitar respectiv dacă cele două riscuri sunt egale, RR va fi egal cu 1).

- RR>1 descrie că expunerea este un factor de risc
- RR=1 descrie că expunerea este un factor indiferent
- RR<1 descrie că expunerea este factor de protecție

Suplimentar, raportul ne indică de câte ori este mai mare respectiv mai mic riscul la expuși vs. riscul la ne-expuși. Pentru exemplificare, interpretarea poate suna în felul următor:

- RR = 2 : riscul la expuși este de două ori mai mare decât riscul la ne-expuși
- RR = 0,25 : riscul la expuși este de patru ori (0,25 = ¼) mai mic decât la ne-expuși
- RR = 1 : riscul la expuși este la fel de mare ca riscul la ne-expuși

Deoarece, în anumite tipuri de studii epidemiologice calculul RR nu are sens din punct de vedere al logicii, în paralel se poate utiliza un alt indicator de evaluare a riscului, numit raport al șanselor (Odds Ratio - OR). Calculul OR se face, utilizând aceleași date din tabelul de contingență, cu ajutorul următoarelor formule:

ODDS (E+) = a / b
ODDS (E-) = c / d

$$\boldsymbol{OR = \frac{ODDS\,(E+)}{ODDS\,(E-)} = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}} = \frac{a}{b} \times \frac{d}{c}}$$

Interpretarea riscului prin Odds Ratio (OR) se face similar cu interpretarea riscului prin RR: OR>1 factor de risc, OR=1 factor indiferent, OR<1 factor de protecție.

Observăm că, în calculul atât al RR cât și al OR, contează numărul de evenimente apărute în interiorul grupurilor, nu și momentul de apariție al acestora. Tipul acesta de analiză este folositor atunci când momentul apariției evenimentului nu este relevant pentru scopul studiului. Spre exemplificare, dacă într-un studiu de trei luni, dorim să comparăm riscul de hipoglicemie produs de două medicamente antidiabetice, într-adevăr vom dori să comparăm numărul de hipoglicemii produse de un medicament vs. numărul de hipoglicemii produse de celălalt medicament, fără a ne interesa neapărat în ce zile din cele trei luni de studiu au apărut evenimentele de hipoglicemie. În schimb, există situații în care, dincolo de numărul de evenimente apărute, contează și momentul apariției acestor evenimente. De exemplu, într-un ipotetic studiu de outcome cardiovascular cu o durată de 5 ani, putem agrea că apariția unui

eveniment în primul an al studiului nu este echivalent cu apariția unui eveniment în cel de-al cincilea an de studiu. Din acest motiv, în situația în care momentul apariției evenimentului contează, se utilizează un alt indicator, numit Hazard Ratio (HR). În calculul HR analiza penalizează factorul de risc, cu cât evenimentul apare mai devreme în studiu. Spre exemplificare, în studiul ipotetic de 5 ani enunțat mai înainte, un eveniment apărut în primul an de studiu, cântărește de cinci ori mai mult decât același eveniment dar apărut în ultimul an de studiu. Interpretarea riscului în funcție de HR se face similar cu interpretarea RR și OR (HR < 1 denotă un factor de protecție, HR = 1 denotă un factor indiferent respectiv HR>1 denotă un factor de risc). [7,8]

În alte cuvinte, RR și OR interpretează care este riscul de producere al unui eveniment până la sfârșitul duratei de studiu în timp ce HR interpretează care este riscul de producere al unui eveniment în orice moment al studiului.

47.2.2. Tipuri de studii epidemiologice

Deoarece în medicină expunerea la un anumit factor are, de regulă, nevoie de un timp variabil astfel încât să producă un efect observabil, există cinci principale tipuri de studii epidemiologice, în funcție de modul în care este evaluată relația dintre momentul inițierii studiului, momentul începerii expunerii și momentul evaluării evenimentului studiat.

47.2.2.1. Studiul experimental, intervențional

Este acel studiu epidemiologic, în care, la momentul începerii studiului nici un subiect nu este expus la factorul evaluat. Investigatorul, în scopul studiului, împarte grupul de studiu în subgrup ce din momentul începerii studiului începe să se expună la factorul evaluat respectiv subgrup ce, din rațiuni de comparație, continuă să nu fie expus la factorul evaluat. După trecerea timpului de expunere considerat relevant din punct de vedere clinic pentru a se manifesta relația expunere-eveniment, se evaluează legătura dintre factor și apariția evenimentului de interes, prin analiza riscului. Acest tip de studiu este cel mai fidel tip de studiu epidemiologic din punct de vedere al rezultatelor științifice, în special datorită posibilității controlării fidele a expunerii în grupurile de studiu. Toate studiile clinice, ce stau la baza obținerii indicațiilor medicamentelor, sunt studii experimentale, intervenționale. Principalele dezavantaje ale studiilor experimentale, intervenționale sunt dilemele etice (expunerea voită la un posibil factor de risc a unui subgrup sau, din contră, lipsa intervenției printr-un factor de protecție într-un subgrup din studiu, în scopul științei). Din acest motiv, toate studiile experimentale, intervenționale, trebuie să respecte în totalitate principiile Declarației de la Helsinki privind etica cercetării medicale ce implică subiecți umani iar toate studiile clinice trebuie să respecte setul de reguli reunit în codul *Good Clinical Practice*, un set de standarde etice și de calitate al raportării științifice destinat design-ului, înregistrării datelor și raportării rezultatelor trialurilor clinice ce implică participarea subiecților umani. Alte dezavantaje ale acestui tip de studii epidemiologice în relație cu alte tipuri de studii sunt: perioada de timp necesară obținerii rezultatelor studiului (care este dependentă de timpul necesar ca expunerea să producă un efect măsurabil) și costurile crescute. [9-11]

Procesul de randomizare este procesul prin care alocarea unui individ în grupul de expuși/ne-expuși este realizat aleator, de către un algoritm computerizat, fără intervenție umană, și nu de către investigator, în scopul minimizării unui posibil bias de selecție. Procesul presupune că, după validarea criteriilor de includere/excludere în studiu, investigatorul nu poate interveni în alocarea pacientului în unul din cele două grupuri de studiu, această alocare făcându-se complet aleator. Necesitatea randomizării a apărut din cauză că, simțul clinic al investigatorului, ar putea influența alocarea pacientului într-un sau în alt grup în funcție de necesitățile individuale medicale ale pacientului. Spre exemplificare, în cazul ipotetic al testării unui nou remediu medical inovator, investigatorul ar putea fi tentat să aloce pacienți în stadii mai avansate ale bolii în grupul expus la medicația inovatoare de studiu. Cu toate acestea, din cauza bolii mai avansate, acești pacienți ar putea avea un risc de deces mai mare

– fapt ce ar putea genera un bias de selecție sugerând că expunerea la medicația inovatoare se asociază cu o mortalitate crescută (care în exemplul de înainte a fost de fapt crescută din cauza alocării în grupul celor expuși a indivizilor cu boala într-un stadiu mai avansat). [9,12]

Studii de tip orb sau dublu-orb, controlate placebo. Deoarece cunoașterea, fie de către pacient, fie de către medicul investigator a faptului că un anumit subiect din studiu este expus sau nu la intervenția evaluată în cadrul studiului poate conduce la influențarea raportării rezultatelor din studiu, frecvent, în cadrul studiilor experimentale apare procesul de blinding (orbire). Pentru procedeul de orbire, în brațul celor expuși subiecții primesc medicația de studiu respectiv în brațul celor ne-expuși pacienții primesc intervenție de tip *placebo,* ce are caracteristici de formă și aspect similare cu medicația activă, astfel încât subiecții să nu poată ști dacă sunt în brațul expus sau în brațul neexpus. Studiile de tip orb sunt acele studii în care participanții din studiu nu cunosc dacă au fost alocați în brațul pacienților expuși sau în brațul celor neexpuși. Studiul dublu-orb este acel studiu în care nici subiecții, nici investigatorii nu cunosc brațul în care se regăsește un anume individ din studiu. De ce este important procedeul de orbire/dublă orbire. Pentru exemplificare, putem imagina un studiu, în care se evaluează eficacitatea și siguranța unei noi medicații, despre care, suplimentar se intuiește că prin mecanismul său de acțiune produce episoade de cefalee. În situația în care pacienții ar cunoaște că sunt în brațul de medicație activă din studiu, ar putea fi influențați în a raporta mai frecvent episoade de cefalee. Din contră, dacă ar ști că sunt pe brațul placebo, ar putea fi influențați să sub-raporteze eventuale episoade de cefalee, considerând că aceste eventuale episoade apărute nu au legătură și nu sunt relevante pentru studiu. Situația este similară, chiar dacă de o amplitudine mai redusă, în situația în care investigatorul, care are rolul de a evalua și a raporta aceste efecte adverse ar cunoaște dispoziția pacientului în brațele studiului. Observăm astfel că, în aceste situații, ar putea apărea o diferență între episoadele de cefalee dintre cele două brațe de studiu, dar care este atribuibilă de fapt cunoașterii de către subiecții studiului ori a investigatorilor a dispoziției subiecților în unul din cele două brațe și nu atribuibilă factorului studiat (noua medicație de studiu). Acest bias de detecție sau de observație poate fi eliminat prin procedeele de orbire sau dublă-orbire. Ruperea codului de randomizare (momentul în care se află dispoziția indivizilor într-unul din cele două brațe de studiu) se face doar după finalizarea analizei rezultatelor studiului. [9,12]

47.2.2.2. Studiul cohort-prospectiv

Este un studiu similar ca design cu studiul experimental, diferența majoră dintre cele două este aceea că în studiul cohort-prospectiv expunerea nu este decisă de către investigator. Practic, în studiul cohort-prospectiv, la momentul începerii studiului există pacienți care se expun la factorul studiat, respectiv pacienți care nu se expun la factorul studiat (în contrast, în studiul experimental, la momentul începerii studiului, nici un pacient nu se expunea, expunerea fiind de fapt decisă de participarea în studiu). După o perioadă de timp considerată relevantă pentru ca expunerea să producă un efect clinic, în cele două grupuri (expuși/ne-expuși) se evaluează prezența sau apariția evenimentului de interes pentru studiu, cu ajutorul căreia prin metodele de analiză a riscului se evaluează dacă expunerea este factor de risc/protecție/indiferent. Din punct de vedere al avantajelor, în cazul studiului cohort-prospectiv există o problematică etică mai redusă decât în cel experimental, deoarece de data aceasta expunerea nu mai este generată de participarea subiecților în studiu. Totodată, studiul cohort-prospectiv are avantajul că, cu toate că expunerea nu a fost generată de participarea în studiu, pe durata studiului intensitatea expunerii poate fi evaluată de investigator. Pe de cealaltă parte, studiul cohort-prospectiv are dezavantajul major al bias-ului de selecție, deoarece în spatele expunerea subiecților poate fi influențată de o serie de factori care la rândul lor ar putea influența probabilitatea de apariție a evenimentului studiat, generând astfel confuzie. Acești factori de fundal, care nu pot fi neutralizați în cazul studiului cohort-prospectiv, dar care ar fi fost într-o mare măsură neutralizați într-un studiu experimental prin procedeul de randomizare se numesc *confounding factors*. [1,4]

47.2.2.3. Studiul cohort-retrospectiv

În studiile cohort-retrospective, la momentul începerii studiului, pacienții sunt împărțiți în cele două grupuri (expuși/ne-expuși) în funcție de o expunere ce s-a petrecut în trecut. La momentul 0 al studiului, cele două grupuri (expuși/ne-expuși în trecut) sunt evaluate prin prisma apariției sau a existenței în prezent a evenimentului de interes pentru studiu, urmând ca rezultatele clinice obținute să fie utilizate pentru a efectua analiza riscului și pentru a evalua în ce măsură expunerea studiată este factor de risc/protecție/indiferent. Studiul cohort-retrospectiv are avantajul că rezultatele pot fi obținute imediat, nemaifiind necesar un timp în viitor în care expunerea să-și facă efectul. Totodată, problematica referitoare la etică este minimă, deoarece activitățile din studiu nu influențează o eventuală expunere la un factor de risc. Dezavantajele sunt cele ale bias-ului de selecție prezent și în cazul studiului cohort-prospectiv și, suplimentar față de acesta, mai apare dezavantajul dat de imposibilitatea evaluării fidele a intensității expunerii (aceasta desfășurându-se în trecut). [1,4]

47.2.2.4. Studiul case-control (caz-control)

Studiul case-control schimbă complet modalitatea de analiză a riscului: dacă în studiile enunțate anterior se evalua prezența evenimentului în grupurile generate de prezența expunerii, de data aceasta în studiile case-control se evaluează prezența factorului studiat în grupurile generate de prezența sau absența evenimentului studiat. Practic, în studiile case-control se formează două grupuri: persoane care au evenimentul (boala) vs. persoane care nu au evenimentul studiat (boala). În cele două grupuri (bolnavi vs. ne-bolnavi), se evaluează apoi numărul de persoane care în trecut au fost expuse la factorul analizat, rezultatele fiind utilizate pentru analiza riscului, utilizând tabelele de contingență. Aceste tipuri de studii sunt utilizate preponderent în cazul bolilor cu o prevalență redusă în populație, în cazul cărora, dacă s-ar evalua diferențele între incidențele bolii la persoane expuse vs. ne-expuse, numărul de cazuri pozitive (în ambele grupuri) ar fi prea mic pentru a obține puterea statistică necesară demonstrării unei asocieri între expunere și apariția bolii. Avantajul studiului case-control este acela de a permite obținerea unei puteri statistice corespunzătoare, în situațiile bolilor cu apariție rară, în cazul cărora, studiile anterioare necesitau cohorte de studiu de dimensiuni foarte mari. Dezavantajul față de studiile descrise anterior este dat de faptul că studiile case-control nu reflectă prevalența reală a bolii, motiv pentru care, în cazul studiilor de tip case-control nu se poate utiliza RR ci doar OR (calculul RR se face raportându-ne la numărul de persoane expuse/ne-expuse, indicator ce este în cazul studiilor case-control însăși rezultatul studiului, calculul RR generând în această situație o contradicție logică și ne-având în consecință sens). [1,3,6]

47.2.2.5. Studiul transversal (cross-secțional)

Studiul transversal elimină noțiunea de timp de expunere. În cadrul studiului transversal se evaluează prezența, atât a expunerii cât și a existenței bolii, într-un singur moment de timp, putând fi asimilat unei fotografii. Studiul transversal are avantajul că este cel mai facil de realizat, permițând evaluarea simultană și facilă a expunerii de moment precum și a existenței evenimentului de interes din studiu. Pe de altă parte, acest tip de studiu oferă cea mai redusă fidelitate științifică, nepermițând evaluarea intensității și a duratei expunerii; în condițiile în care intensitatea și durata expunerii au un rol decisiv în apariția evenimentului evaluat (cum ar fi, spre exemplificare, apariția complicațiilor cronice ale diabetului în funcție de dezechilibrul metabolic) acest tip de studiu nu oferă rezultate relevante din punct de vedere științific. [1,2]

Modalitatea de design a studiilor epidemiologice este prezentată în Figura 47.2.2.1.

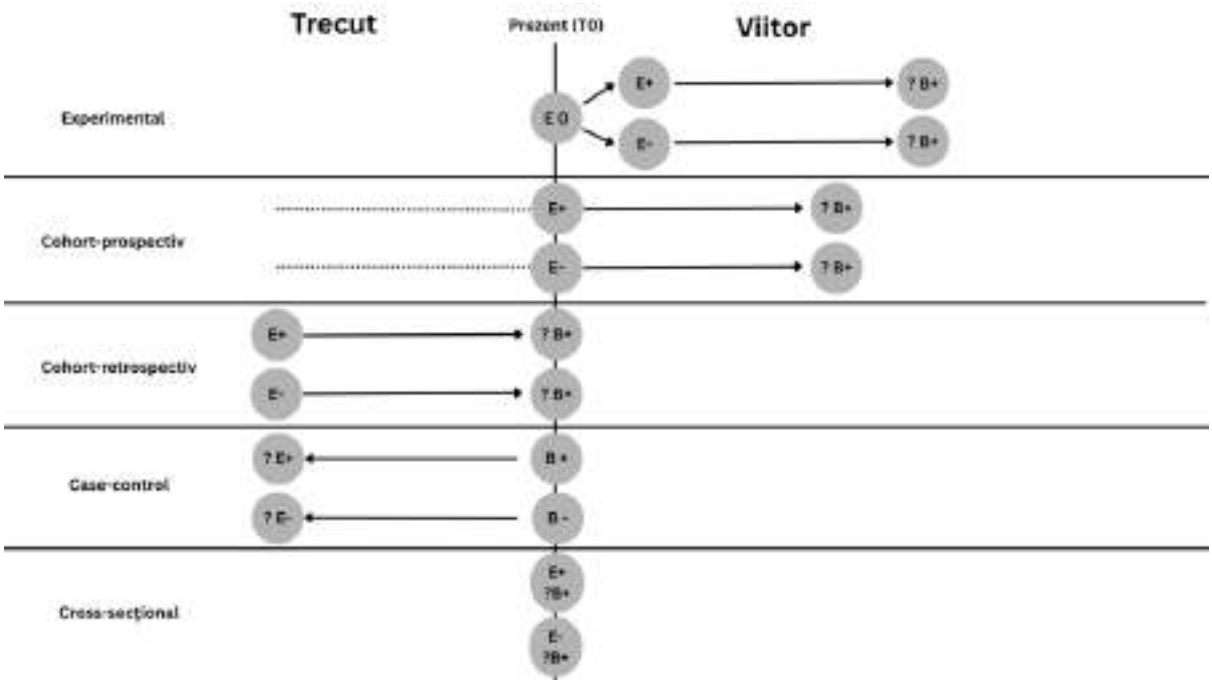


Figura 47.2.2.1. Design-ul studiilor epidemiologice

47.2.2.6. Studiile de outcome cardiovascular în diabet

Studiile de outcome cardiovascular în diabet, au apărut ca urmare a unei cerințe a FDA (autoritatea americană de reglementare în domeniul medicației) de a demonstra, înainte de punerea pe piață a medicației antidiabetice și a siguranței cardiovasculare a acestei medicații, pe lângă eficacitatea antidiabetică și siguranța primară. Această cerință a apărut în urma unor observații ce indicau posibilitatea creșterii riscului de evenimente cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat care urmau tratament cu o anumită medicație antidiabetică.

Studiile de outcome cardiovascular în diabet sunt studii experimentale, intervenționale care, prin prisma particularităților clinice ale dovezilor pe care trebuie să le aducă au o serie de caractere aparte. Principala particularitate clinică este dată de faptul că efectul clinic relevant asupra evenimentelor cardiovasculare al medicației antidiabetice este o componentă mai degrabă indirectă (fapt ce face ca efectul măsurabil să fie pe de o parte mic, pe de altă parte supus unui important zgomot de fundal) și, în același timp, are nevoie de o durată lungă de expunere. Din aceste motive, studiile de outcome cardiovascular au o serie de particularități, necesare pentru a obține chiar și în aceste condiții o putere statistică suficientă. Pentru a obține în cele două brațe de studiu numărul de evenimente necesare puterii statistice precum și pentru a permite factorului studiat (medicația) să își manifeste acțiunea asupra evenimentului de interes (componentele riscului cardiovascular), studiile de outcome cardiovascular sunt derulate pe durate lungi de timp (de regula 3-5 ani, unele studii fiind *event-driven*, adică se desfășoară pe o perioadă indefinită de timp, până când un număr prestabilit de evenimente se întâmplă în întreg eșantionul de studiu). Această durată de timp a permis generarea unor observații, dincolo de rezultatul primar (riscul cardiovascular) care nu ar fi putut fi observate într-un scenariu clasic de studiu, cum ar fi reducerea riscului renal sau a riscului de insuficiență cardiacă la anumite medicații antidiabetice. Pentru a obține numărul de evenimente și astfel puterea statistică necesară într-o durată rezonabilă de timp, de regulă, în studiile de outcome cardiovascular în diabet se acceptă evaluarea unui obiectiv (eveniment de interes) compozit. Cel mai frecvent, se utilizează evenimentul numit MACE (Major Adverse Cardiovascular Event): se consideră la evaluare a apărea un MACE în situația în care apare (în cazul MACE clasic în trei puncte) oricare dintre următoarele evenimente: infarct miocardic

non-fatal, accident vascular non-fatal sau deces de cauză cardiovasculară. Practic, numărând un eveniment MACE la apariția oricărui eveniment din cele enunțate anterior, duce la obținerea numărului necesar de evenimente pentru evaluarea rezultatelor studiului într-un timp mult mai scurt decât dacă s-ar fi analizat separat cele trei componente. Tot pentru a obține numărul necesar de evenimente într-un interval de timp scurt, de regulă în studiile de outcome cardiovascular se înrolează o proporție crescută de pacienți ce au o probabilitate mai mare de apariție în viitorul apropiat evenimentele de interes, componente ale evenimentului compus MACE (de regulă persoane la risc cardiovascular foarte înalt sau persoane cu antecedente de evenimente majore cardiovasculare). În această situație, populația inclusă în studiu trebuie avută în vedere, deoarece rezultatele studiilor sunt reproductibile doar la nivelul populației din care a fost extras eșantionul studiat. De exemplu, dacă o medicație demonstrează reducerea riscului cardiovascular într-un studiu în care au fost înrolați doar pacienți cu diabet și infarct miocardic în antecedente, rezultatele sunt reproductibile doar pentru pacienți cu diabet și istoric de infarct miocardic și nu neapărat direct reproductibile pentru prevenție primară cardiovasculară la persoane cu diabet (această paralelă poate fi făcută cel mult speculativ prin analiza critică a profesionistului în domeniul sănătății, fără a fi o demonstrație în sensul medicinei bazate pe dovezi). [1,4,13,14]

Bibliografie:

1. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Modern Epidemiology. 4th ed. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer; 2021.
2. Porta M, editor. A Dictionary of Epidemiology. 6th ed. Oxford: Oxford University Press; 2014.
3. Bland JM, Altman DG. Statistics notes: The odds ratio. BMJ. 2000;320(7247):1468.
4. Hernán MA, Robins JM. Causal Inference: What If. Boca Raton (FL): Chapman & Hall/CRC; 2020.
5. Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. Lancet. 2002;359(9302):248-252.
6. Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. JAMA. 1998;280(19):1690-1691.
7. Kleinbaum DG, Klein M. Survival Analysis: A Self-Learning Text. 3rd ed. New York (NY): Springer; 2012.
8. Cox DR. Regression models and life-tables. J R Stat Soc Series B. 1972;34(2):187-220.
9. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL, Reboussin DM, Granger CB. Fundamentals of Clinical Trials. 5th ed. Cham: Springer; 2015.
10. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013;310(20):2191-2194.
11. ICH. E6(R2) Guideline for Good Clinical Practice. International Council for Harmonisation; 2016.
12. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ. 2010;340:c332.
13. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Diabetes Mellitus—Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. Silver Spring (MD): FDA; December 2008.
14. Hicks KA, Tcheng JE, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular Endpoint Events in Clinical Trials. J Am Coll Cardiol. 2015;66(4):403-469.

Secțiunea 48. Instrumente de Autogestionare pentru Pacienți

Capitolul 48.1. Jurnale de monitorizare a glicemiei

Mihai Gângă, Adrian Cureniuc, Valentina Anton

Automonitorizarea glicemiei reprezintă o componentă esențială a managementului diabetului zaharat(DZ). De asemenea, se constituie într-un element central al educației terapeutice specifice, oferindu-i pacientului posibilitatea de a lua decizii corecte privind tratamentul și de a integra diabetul în viața de zi cu zi.

Jurnalele de automonitorizare glicemică sunt instrumente de înregistrare în format digital sau clasic, pe hârtie, a valorilor glicemice obținute prin automonitorizare, pe o perioadă determinată de timp (de exemplu: 1 săptămână, 1 lună sau zilnic), precum și a altor informații relevante, aferente contextului în care s-a realizat determinarea glicemiei.[1]

Acestea pot conține informații diverse:

- Ora, data determinării glicemiei;
- Momentul determinării: pre- sau postprandial, în timpul nopții, episoade hipoglicemice, efort fizic, zile de boală;
- Doze de insulină, inclusiv corecții;
- Cantitatea de carbohidrați consumată la mese și/sau gustări;
- Tipul și durata exercițiului fizic;
- Alte informații relevante în momentul determinării;
- Parametrii importanți: greutate, tensiune arterială etc.

Pentru ca aceste informații să fie utile în optimizarea tratamentului și în luarea deciziilor terapeutice, este necesar ca pacientul să înțeleagă când și de ce trebuie efectuată monitorizarea glicemiei. Pentru obținerea unui control glicemic optim, sunt esențiale atât automonitorizarea valorilor glicemiei, cât și interpretarea corectă a acestora și aplicarea consecventă a măsurilor de autocontrol. Monitorizarea frecventă oferă informații valoroase privind eficiența terapiei și orientează ajustările terapeutice ulterioare.

Determinările glicemice se realizează de către persoana cu diabet, fiind înregistrate sistematic în jurnalul de automonitorizare. Acestea se efectuează în diferite momente ale zilei, în funcție de contextul clinic și obiectivele terapeutice, cum ar fi:

- Înainte de mesele principale și la 2 ore postprandial;
- Înainte, în timpul și după efort fizic;
- Pe timpul nopții, în special între orele 02:00-03:00, în caz de suspiciune de hipoglicemie nocturnă;
- În situații neobișnuite sau în prezența simptomelor nespecifice (de exemplu: stare de rău, cefalee, transpirații, etc.);
- În contextul conducerii de vehicule și utilaje.[2]

Jurnalele de automonitorizare sunt instrumente în sprijinul pacientului, facilitând nu doar urmărirea zilnică a valorilor glicemice, ci și adoptarea și menținerea unor comportamente favorabile controlului metabolic, ca alimentația echilibrată, activitatea fizică regulată și gestionarea greutății corporale. De asemenea, pot constitui o sursă de motivație personală pentru a menține rezultatele optime pe termen lung, dar și exemplu pozitiv pentru alți pacienți.[3]

Complexitatea și tipul de jurnal (scris sau digital), depind de mai mulți factori, printre care amintim:

- Gradul de educație și capacitatea de integrare a tuturor informațiilor;
- Automotivarea pacientului în propria îngrijire;
- Tratamentul folosit: scheme intensificate de insulină, doar dietă, medicație non-insulinică;
- Preferințele pacientului;
- Tipul de diabet.

Tabelul de mai jos oferă un exemplu de jurnal zilnic, adaptat pentru un pacient cu diabet zaharat tip 1 (DZ1), aflat pe o schemă bazal-bolus, care este instruit și motivat să își gestioneze activ boala.

Tabelul 48.1.1. Jurnal de automonitorizare a glicemiei cu doze, adaptat pentru o zi[4]

Parametru	Mic dejun		Prânz		Cină		La culcare	
	Înainte	După	Înainte	După	Înainte	După	La culcare	În timpul nopții
Glicemia								
Doză								
Carbohidrați								
Note								

Datele înregistrate în jurnal pot fi simplificate sau adaptate în funcție de tipul de diabet și schema terapeutică. De exemplu, la pacienții cu DZ2 aflați pe tratament non-insulinic,[5] jurnalul poate include un număr redus de determinări glicemice zilnice, iar cuantificarea aportului de carbohidrați poate fi omisă. Similar, poate cuprinde doar un profil glicemic pentru o zi, efectuat în anumite zile din săptămână, stabilite împreună cu medicul curant. În schimb, pentru pacienții în tratament cu o schemă insulinică intensificată și cu un nivel ridicat de implicare, este recomandată utilizarea unui jurnal de automonitorizare complet. Acesta va sprijini atât pacientul, cât și echipa medicală în optimizarea controlului glicemic.[6]

În Tabelul 48.1.2. este redată o variantă simplificată, pe durata a 3 zile, de jurnal de automonitorizare glicemică, adaptată pentru un pacient cu DZ2, aflat pe tratament non-insulinic, sau pe alte scheme terapeutice combinate, potrivit în general pentru pacienții vârstnici, sau cei cu scheme simplificate de tratament.

Tabelul 48.1.2. Jurnal simplificat de automonitorizare glicemică

Ziua	Ora	Glicemia	Observații
Luni			
Marți			
Miercuri			

Jurnalul electronic (digital) permite accesarea valorilor glicemice, alături de alte informații utile (doze de insulină, aport de carbohidrați, fotografii ale meselor, starea generală etc.), prin intermediul aplicațiilor instalate pe smartphone sau a diferitelor platforme web. Acest tip de jurnal oferă avantajul transmiterii rapide a datelor și poate fi accesat de către medic atât în cadrul vizitei la cabinet, cât și în contextul telemedicinei, asigurând flexibilitate și eficiență în comunicarea medic-pacient.

În ultimii ani, progresele tehnologice au condus la o utilizare tot mai frecventă a aplicațiilor mobile și platformelor digitale în gestionarea diabetului, în special în cazul pacienților cu DZ1. Aceste instrumente oferă în prezent un suport important în monitorizarea și ajustarea tratamentului, înlocuind treptat jurnalele clasice, dar fără a le exclude complet în toate cazurile. Utilitatea lor depinde în mare măsură de capacitatea pacientului de a introduce constant și corect toate aceste date: valoare glicemică, număr de carbohidrați, rație insulină-carbohidrați (RI:C), doze de insulină. În ciuda avantajelor evidente toate aceste soluții digitale presupun un anumit nivel de implicare, abilități și responsabilitate din partea utilizatorului.

Una dintre aceste aplicații este reprezentată de MySugr, care, odată instalată pe dispozitive Android sau iOS, permite conectarea cu glucometrul Accu-Chek Instant, dar și cu platforma Accu-Chek Care. Această aplicație integrează mai multe funcționalități dintre care amintim:

- Înregistrarea valorilor glicemice, cu posibilitatea transmiterii automate a acestora direct în aplicație dacă se utilizează glucometrul Accu-Chek Instant (funcție de jurnal glicemic);
- Monitorizarea aportului de carbohidrați;
- Consemnarea activității fizice;
- Estimarea valorii HbA1c, calculul glicemiei medii și a deviației standard;
- Calculator automat al dozelor de insulină, în funcție de RI:C, factor de sensibilitate, durata insulinei active, ținta glicemică individualizată - setări care se introduc cu ajutorul echipei medicale la momentul instalării și configurării aplicației.

O altă caracteristică importantă este posibilitatea de export a datelor și de partajare a informațiilor cu furnizorul de servicii medicale, devenind astfel un instrument important care ajută deopotrivă, medicul și pacientul, în facilitarea gestionării diabetului.[7,8]

Aplicația Contour Diabetes permite cuplarea cu un glucometru Contour Plus Elite sau Contour Plus One, permițând sincronizarea automată a măsurătorilor. Se pot înregistra anumite evenimente, precum masa, activitățile zilnice sau medicația. De asemenea, există posibilitatea transmiterii rapoartelor glicemice prin email sau online, medicului curant.[9]

Pe lângă acestea, în ultimii ani, dispozitivele de monitorizare continuă a glucozei (CGM) au devenit o extensie valoroasă a automonitorizării glicemice clasice. Acestea permit înregistrarea valorii glucozei din spațiul interstițial la intervale regulate de 5 minute, 24/24 h, oferind:

- Informații despre variațiile glicemice în timp real;
- Alerte pentru hipoglicemii și hiperglicemii;
- Posibilitatea analizării timpului petrecut în intervalul țintă (Time in Range= TIR), a variabilității glicemice (exprimată prin coeficientul de variație), a profilului glicemic zilnic, precum și, în funcție de producător a unor analize detaliate ale valorilor glicemice, cu identificarea tiparelor relevante (de exemplu, episoade recurente de hipoglicemie nocturnă, creșteri postprandiale, tendințe în funcție de zilele săptămânii), care pot ghida ajustarea tratamentului.

Utilizarea CGM este recomandată în special la persoanele cu DZ1, celor care prezintă episoade frecvente de hipoglicemie sau hipoglicemii asimptomatice, precum și pacienților cu alte tipuri de diabet aflați pe scheme de insulinoterapie intensificată.[10] Datele colectate de CGM sunt integrate în aplicații digitale și platforme dedicate (de exemplu: CareLink, Dexcom Clarity, LibreView), facilitând deciziile terapeutice în urma consultării tiparelor glicemice și optimizarea tratamentului.[10] Jurnalele de automonitorizare/monitorizare glicemică își ating scopul doar dacă sunt îndeplinite cel puțin 2 condiții esențiale:

1. Consemnarea corectă și constantă a datelor de către pacient în jurnal;
2. Integrarea adecvată a acestor informații, însoțită de aplicarea unor măsuri prospectiv-corective aplicate concomitent:

- modificare dozelor de insulină sau medicație non-insulinică;

- adaptarea aportului de carbohidrați;
- ajustarea activității fizice;
- analiza retrospectivă, periodică a datelor, pentru identificarea de tipare și recalibrări ulterioare ale planului terapeutic.

În concluzie, jurnalul de automonitorizare glicemică devine un instrument cu adevărat valoros doar atunci când este utilizat activ, consecvent și corect de către pacient, în colaborare cu echipa medicală. Integrarea datelor în deciziile terapeutice și adaptarea comportamentului sunt elementele care vor asigura un autocontrol eficient și vor contribui la optimizarea tratamentului pe termen lung.

Bibliografie:

1. Terveyskyla. Self-monitoring of blood sugar [Internet]. [cited 2025 Jul 18]. Available from: https://www.terveyskyla.fi/en/diabeteshub/diabetes-self-management/self-monitoring-of-blood-sugar
2. Alexa Z, Harea D, Zarbailov N, Dinu N. Jurnalul de automonitorizare și autocontrol al persoanei cu diabet zaharat tip 2 [Internet]. Chișinău: Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova; 2020 [cited 2025 Jul 18]. Available from: https://ms.gov.md/wp-content/uploads/2021/08/Jurnalul-de-automonitorizare-%C8%99i-autocontrol-al-persoanei-cu-diabet-zaharat-tip-2..pdf
3. Mannucci E, Antenore A, Giorgino F, Scavini M. Effects of structured versus unstructured self-monitoring of blood glucose on glucose control in patients with non-insulin-treated type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(1):183–189.
4. Diabetes.co.uk. Weekly diary with doses [Internet]. [cited 2025 Jul 18]. Available from: https://www.diabetes.co.uk/downloads/blood-glucose-monitoring-diary/weekly-diary-with-doses.pdf
5. Young LA, Buse JB, Weaver MA, et al.; Monitor Trial Group. Glucose self-monitoring in non-insulin-treated patients with type 2 diabetes in primary care settings: a randomized trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177(6):920–929.
6. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. Diabetes Care 2011;34:262–267
7. MySugr. Diabetes App [Internet]. [cited 2025 Jul 18]. Available from: https://www.mysugr.com/en/diabetes-app
8. Healthify. mySugr diabetes tracker log app [Internet]. [cited 2025 Jul 18]. Available from: https://healthify.nz/apps/m/mysugr-diabetes-tracker-log-app
9. Ascensia Diabetes Care. Contour Diabetes App [Internet]. [cited 2025 Jul 18]. Available from: https://www.diabetes.ascensia.ro/products/contour-diabetes-app/
10. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 7. Diabetes technology: Standards of care in diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Suppl 1):S146–S166. doi:10.2337/dc25-S007.

Capitolul 48.2. Tabele de ajustare a dozelor de insulină

Diana Morariu, Valentina Anton

Insulinoterapia este esențială în managementul persoanelor cu diabet zaharat tip 1 (DZ 1), întrucât caracteristica definitorie a acestei afecțiuni este absența totală sau parțială a funcției celulelor β-pancreatice. În ultimele patru decenii s-au obținut dovezi științifice solide care susțin intensificarea terapiei insulinice, fie prin administrarea de injecții multiple (MDI), fie prin infuzie subcutanată continuă de insulină (ISCI) în vederea obținerii unui echilibru optim între eficacitatea metabolică și siguranța terapeutică. În ceea ce privește persoanele cu diabet zaharat tip 2 (DZ 2), evoluția progresivă a acestei afecțiuni conduce adesea, în timp, la necesitatea inițierii terapiei cu insulină, cu impact favorabil asupra controlului metabolic. De asemenea, la pacienții cu DZ2, utilizarea temporară a insulinoterapiei poate deveni necesară în contextul unor situații acute, precum spitalizările, infecțiile severe, intervențiile chirurgicale sau administrarea unor doze mari de glucocorticoizi.[1]

În plus, insulinoterapia poate fi necesară și în cazul DZ2 preexistent sarcinii sau al diabetului gestațional, atunci când controlul glicemic nu poate fi obținut prin intervenții medical-nutriționale de optimizare a stilului de viață. În astfel de situații, utilizarea insulinei este indispensabilă pentru a reduce riscurile materno-fetale asociate hiperglicemiei.

Instituirea terapiei cu insulină impune ajustarea individualizată a dozelor pentru asigurarea unui echilibru glicemic adecvat și pentru a minimiza riscul hipoglicemiilor. Strategiile de ajustare a dozelor includ titrarea insulinei bazale, calculul dozelor de insulină rapidă în funcție de raportul insulină carbohidrați (RI:C) și factorul de corecție/sensibilitate la insulină (FSI), precum și adaptarea ratelor bazale în cazul utilizării terapiei prin ISCI (diferite tipuri de pompe de insulină).

În continuare sunt prezentați algoritmi și tabele privind ajustarea terapiei insulinice în diferite contexte clinice, incluzând atât adulții, cât și copiii, precum și considerații speciale dedicate gravidelor cu DZ1 sau DZ2 preexistent sarcinii sau cu diabet gestațional (DZG).

48.2.1. Ajustarea dozelor de insulină bazală/ratelor bazale

Doza de insulină bazală este ajustată în funcție de obiectivele glicemiei à jeun, precum și în funcție de alte caracteristici ale pacientului. Atunci când glicemia à jeun este peste ținta terapeutică, doza de insulină bazală se crește de regulă cu câte 2 unități la intervale de 3 până la 7 zile, în funcție de media glicemiilor din această perioadă, până când se atinge obiectivul glicemic personalizat. În cazul apariției hipoglicemiei nocturne sau matinale doza de insulină bazală se reduce cu 2-4 unități.[2] (**Tabelul 48.2.1.**) Conform Ghidului Asociației Americane de Diabet 2025 (ADA 2025) ținta glicemiei à jeun pentru adulți este cuprinsă între 80-130 mg/dL.[3]

Tabelul 48.2.1. Ajustarea dozei de insulină bazală la adulți

Valori ale glicemiei à jeun în ultimele 3 zile	Ajustare recomandată a dozei de insulină bazală
< 80 mg/dL	Reduceți doza cu 2 unități
80-130 mg/dL	Mențineți doza actuală
131-180 mg/dL	Creșteți doza cu 2 unități
> 180 mg/dL	Creșteți doza cu 3-4 unități

În cazul pacienților cu risc crescut de hipoglicemie, geriatrici și/sau cu multiple comorbidități, țintele glicemiei à jeun sunt mai laxe (între 90-150 mg/dL), iar pentru acele persoane cu stare generală sever afectată, ținta glicemiei à jeun este cuprinsă între 100-180 mg/dL. Astfel ajustarea dozei de insulină bazală se realizează în funcție de acestea.[4] (Tabelul 48.2.2., Tabelul 48.2.3.)

Tabelul 48.2.2. Ajustarea dozei de insulină bazală la pacienții geriatrici și/sau cu multiple comorbidități asociate

Valori ale glicemiei à jeun în ultimele 3-5 zile	Ajustare recomandată a dozei de insulină bazală
< 90 mg/dL	Reduceți doza cu 2 unități
90-150 mg/dL	Mențineți doza actuală
> 150 mg/dL	Creșteți doza cu 1-2 unități

Tabelul 48.2.3. Ajustarea dozei de insulină bazală la pacienții cu stare generală sever afectată

Valori ale glicemiei à jeun în ultimele 3-5 zile	Ajustare recomandată a dozei de insulină bazală
< 100 mg/dL	Reduceți doza cu 2 unități
100-180 mg/dL	Mențineți doza actuală
> 180 mg/dL	Creșteți doza cu 1-2 unități

În cazul copiilor, deși anterior existau ținte predefinite pentru fiecare categorie de vârstă (preșcolari între 100-180 mg/dL, școlari între 90-180 mg/dL și adolescenți între 90-130 mg/dL), potrivit celor mai recente recomandări din Ghidul Societății Internaționale de Diabet Pediatric și al Adolescenților (ISPAD), ținta glicemiei à jeun este cuprinsă între 70-144 mg/dL.[5] (Tabelul 48.2.4.)

Tabelul 48.2.4. Ajustarea dozei de insulină bazală la copii

Valori ale glicemiei à jeun în ultimele 3 zile	Ajustare recomandată a dozei de insulină bazală
< 70 mg/dL	Reduceți doza cu 0,5-1 unitate
70-144 mg/dL	Mențineți doza actuală
> 144 mg/dL	Creșteți doza cu 0,5-1 unitate

În cazul pacienților cu tratament prin infuzie subcutanată continuă de insulină, ratele bazale se ajustează potrivit nevoilor individuale și condițiilor metabolice ale pacientului. Evaluarea și ajustarea acestora se face prin 2 metode:

- **Proba postului:** pacientul omite o masă (de ex., mic dejun) și dacă în timpul monitorizării există variații ale glicemiei > 30 mg/dL este necesară ajustarea ratei bazale cu 10-20 %, cu 2-3 ore înaintea variației;
- **Metoda fără post:** se compară valorile glicemiei la 2 ore de la masă și înainte de masa următoare; dacă glicemia nu revine la valoarea anterioară sau variază > 30 mg/dL, ratele bazale se ajustează similar (**Tabelul 48.2.5.**).

Tabelul 48.2.5. Ajustarea ratelor bazale în tratamentul prin infuzie subcutanată continuă de insulină

Glicemii observate în timpul monitorizării	Acțiune recomandată asupra ratei bazale (RB)	Observații suplimentare
Glicemia crește > 30 mg/dL	Creșteți RB cu 10-20%	Ajustați RB cu 2-3 ore înainte de intervalul cu creștere
Glicemia scade > 30 mg/dL	Reduceți RB cu 10-20%	Ajustați RB cu 2-3 ore înainte de intervalul cu scădere
Glicemia rămâne stabilă în intervalul țintă	Mențineți RB actuală	Confirmați evaluarea prin repetare în zile diferite

RB= rată bazală

Ajustarea ratelor bazale se recomandă de cel puțin 3 ori pe an și ori de câte ori apar modificări semnificative (de exemplu: modificări în greutate, afecțiuni intercurente, modificări ale activității fizice, pubertate etc.). Excepția de la această regulă o reprezintă sistemele de tip AHCL (Advanced Hybrid Closed-Loop System) – hibride, avansate cu buclă închisă, în care ratele bazale sunt ajustate în mod automat.

48.2.2. Ajustarea dozelor de insulină prandiale/postprandiale (corecții)

După stabilirea și ajustarea adecvată a dozei de insulină bazală, un pas esențial în obținerea unui control glicemic optim este adaptarea dozelor de insulină rapidă, care se realizează în funcție de raportul insulină-carbohidrați (RI:C) și factorul de corecție/de sensibilitate la insulină (FSI).

RI:C reprezintă numărul de grame de carbohidrați acoperit de o unitate de insulină rapidă și este esențial în calcularea dozei de insulină necesară la mese.

FSI indică cu cât scade glicemia (mg/dL) după administrarea unei unități de insulină rapidă și este utilizat pentru corectarea hiperglicemiilor.

În continuare sunt prezentate recomandările și tabele pentru ajustarea dozei de insulină prandială și efectuarea corecțiilor. Ajustarea RI:C se realizează prin compararea glicemiei preprandiale cu cea de la 2 ore postprandial. Obiectivul este ca glicemia la 2 ore de la mese să nu depășească valoarea preprandială cu mai mult de 30-60 mg/dL. Tabelul 48.2.6.).

Tabelul 48.2.6. Ajustarea RI:C pentru obținerea unui control glicemic postprandial

Glicemie la 2 h postprandial față de glicemia preprandială	Recomandare de ajustare RI:C
> 60 mg/dL	Reduceți RI:C cu 10-20% sau cu 1-2 g : 1 unitate
30-60 mg/dL	Mențineți RI:C actual
< 30 mg/dL	Creșteți RI:C cu 10-20% sau cu 1-2g : 1 unitate

RI:C= raport insulină-carbohidrați/rație insulină-carbohidrați

Ajustarea FSI se realizează în funcție de valoarea glicemiei la 2 ore post corecție. Obiectivul este, ca aceasta să fie la jumătatea distanței dintre valoarea inițială și ținta glicemică. La 4 ore de la corecție, glicemia ar trebui să se afle în intervalul țintă. Dacă aceste obiective nu sunt atinse este necesară ajustarea FSI.[6,7] (Tabelul 48.2.7.).

Tabelul 48.2.7. Ajustarea factorului de sensibilitate/corecție pentru un control glicemic optim

Rezultatul corecției	Recomandare privind ajustarea FSI
Glicemia la 2 h nu a scăzut suficient și nu se află în țintă la 4 h	Reduceți FSI cu 10-20%
Glicemia la 2 h și la 4 h se află în ținte	Mențineți FSI actual
Glicemia scade prea mult înainte de 4 h	Creșteți FSI cu 10-20%

FSI= factor de sensibilitate la insulină/factor de corecție

Ajustarea dozelor de insulină prandială se face la fiecare 3 zile până la atingerea țintelor glicemice postprandiale. [8]

48.2.3. Ajustarea dozelor de insulină la copii cu diabet zaharat tip 1 înainte, în timpul și după exercițiu fizic

Activitatea fizică și exercițiul fizic sunt recomandate atât copiilor, cât și adulților cu diabet.

1. **În cazul copiilor și adolescenților cu DZ 1 și DZ 2**

- Exercițiul fizic aerob de intensitate moderată (dansul, mersul în ritm alert) sau crescută (alergare, săritul coardei etc.) este recomandat 60 minute/zi, asociat cu exerciții de întărire a forței musculare și a densității osoase, cel puțin în 3 zile ale săptămânii;
- Monitorizarea glicemiilor mai frecvent, înainte, în timpul și după exercițiul fizic pentru a preveni și trata hipoglicemia indusă de exercițiul fizic;
- Atât copiii, cât și părinții/îngrijitorii acestora trebuie să fie bine educați cu privire la managementul glicemic și ajustarea dozelor de insulină, țintele terapeutice trebuie individualizate în funcție de durata și intensitatea efortului;
- Este esențială educația privind prevenția și tratarea hipoglicemiei înaintea, în timpul exercițiului fizic, imediat după finalizare și hipoglicemia tardivă nocturn;
- Exercițiul fizic intens se amână în cazul glicemiei > 350 mg/dL (în unele surse 250 mg/dL), prezența corpilor cetonici urinari sau a cetonemiei peste 1,5 mmol/L;
- Aportul a 10 – 15 g glucide în cursului exercițiului fizic de intensitate scăzută/moderată cu durată 30 – 60 minute previne hipoglicemia;
- Dacă activitate fizică are loc după bolus de insulină, se adaugă 0,5 – 1 g glucide/kg/oră , aprox. 30 – 60 g/oră. [9,10]

2. **În cazul adulților cu DZ 1 și DZ 2**

- Se încurajează adulții cu diabet să se angajeze în activități fizice în mod regulat atât de tip aerob, cât și anaerob, de forță musculară;
- În cazul pacienților cu diabet zaharat de tip 2, se recomandă o sesiune de antrenament fizic de tip aerob cu durata de cel puțin 30 min/zi, în cât mai multe zile ale săptămânii, cu evitarea a 2 zile consecutive de inactivitate, pentru scăderea rezistenței la insulină;
- În cazul pacienților cu diabet zaharat tip 1 se recomandă 150 minute efort fizic/săptămână cu intensitate moderată/crescută, pentru ameliorarea HbA1c, prevenția complicațiilor și reducerea riscului cardiovascular;
- Exerciții de forță musculară cel puțin 2-3 sesiuni/săptămână în zile neconsecutive, pentru ameliorarea echilibrului și a independenței în activitățile zilnice.[10]

Tabel 48.2.8. Ajustarea ratelor bazale la utilizatorii de pompă de insulină- exercițiu fizic (EF) aerob cu durată >30 minute[11,12,13,14]

VALOARE GLICEMIE	**ÎNAINTE DE EF** dacă EF are loc la >2h după masă, se reduce RB cu 90 minute înainte	**DUPĂ EF** în special dacă EF are loc în a doua parte a zilei/seara	**GUSTARE CU HC LA CULCARE** Glicemie <180 mg/dL gustare HC cu index glicemic mic fără bolus de corecție. Glicemie <126 mg/dL se consumă gustare cu HC cu index glicemic mic + 15g proteine
Gli >270 mg/dL, Cc <0,6mmol/L	RB - 25%, poate începe exercițiul la intensitate ușoară (întinderi, mers)	RB - 100%	0,2 g HC/kgc

Gli <90 mg/dL	RB - 50% RB - 80%	RB - 20% 6h RB - 40% 6h	0,4 g HC/kgc 0,6 g HC/kgc

RB= rata bazală; EF= efort fizic; HC= carbohidrați; Gli= glicemie; cc= corpi cetonici

Tabel 48.2.9. Ajustarea ratelor bazale la utilizatorii de pompă de insulină- exercițiu fizic anaerob cu durată >30 minute[11,12,13,14,15]

VALOARE GLICEMIE	**ÎNAINTE DE EF** daca EF are loc la >2h după masă, se reduce RB cu 90 minute înainte	**DUPĂ EF** în special dacă EF are loc în a doua parte a zilei/seara	**GUSTARE CU HC LA CULCARE** Glicemie <180 mg/dL gustare HC cu index glicemic mic fără bolus de corecție Glicemie <126 mg/dL se consumă gustare cu HC cu index glicemic mic + 15 g proteine
>270 mg/dL cc <0,6mmol/L	RB 100% + bolus corecție 50% din ISF cu 15 minute înainte de începerea EF	RB 100%	0,2 g HC/kgc
<90 mg/dL	RB - 100% RB - 25%	RB - 20% 6h RB - 40% 6h	0,4 g HC/kgc 0,6 g HC/kgc

RB= rata bazală; EF= efort fizic; HC= carbohidrați; ISF=factorul de sensibilitate la insulină; cc= corpi cetonici

Tabel 48.2.10. Ajustarea ratelor bazale la utilizatorii de pompă de insulină- exercițiu fizic mixt (an/aerob) cu durată >30 minute[11,12,13,14,15]

VALOARE GLICEMIE	**ÎNAINTE DE EF** Dacă EF are loc la >2h după masă, se reduce RB cu 90 minute înainte	**DUPĂ EF** În special dacă EF are loc în a doua parte a zilei/seara	**GUSTARE CU HC LA CULCARE** Glicemie <180 mg/dL gustare HC cu index glicemic mic fără bolus de corecție Glicemie <126 mg/dL se consumă gustare cu HC cu index glicemic mic + 15 g proteine
>270 mg/dL Cc <0,6 mmol/L	RB 100%	RB 100%	0,2 g HC/kgc
<90 mg/dL	RB - 25% RB - 50%	RB - 20% 6h RB - 40% 6h	0,4 g HC/kgc 0,6 g HC/kgc

RB= rata bazală; EF= efort fizic; HC= carbohidrați; cc= corpi cetonici

Tabel 48.2.11 Ajustarea bolusurilor prandiale la utilizatorii de pompă de insulină- exercițiu fizic aerob cu durată >30 minute[11,12,13,14,15]

VALOARE GLICEMIE	**ÎNAINTE DE EF**	**DUPĂ EF**	**GUSTARE CU HC LA CULCARE**

	dacă EF are loc la > 2h după masă = bolus normal daca EF are loc în perioada celor 2 h după bolus prandial, trebuie redusă doza de bolus	în special dacă EF are loc în a doua parte a zilei/seara	Glicemie <180 mg/dL gustare HC cu index glicemic mic fără bolus de corecție
>270 mg/dL cc <0,6 mmol/L	Bolus - 25%	Bolus - 25%	0,2 g HC/kgc
<90 mg/dL	Bolus - 50% Bolus - 75%	Bolus - 50% Bolus - 75%	0,4 g HC/kgc 0,6 g HC/kgc

RB= rata bazală; EF= efort fizic; HC= carbohidrați; cc= corpi cetonici

Tabel 48.2.12. Ajustarea bolusurilor prandiale la utilizatorii de pompă de insulină- exercițiu fizic anaerob cu durată >30 minute [11,12,13,14,15]

VALOARE GLICEMIE	**ÎNAINTE DE EF** daca EF are loc la > 2h după masă = bolus normal dacă EF are loc în perioada celor 2h după bolus prandial, trebuie redusă doza de bolus	**DUPĂ EF** în special dacă EF are loc în a doua parte a zilei/seara	**GUSTARE CU HC LA CULCARE** Glicemie <180 mg/dL gustare HC cu index glicemic mic fără bolus de corecție Glicemie <126 mg/dL se consumă gustare cu HC cu index glicemic mic + 15g proteine
>270 mg/dL cc <0,6 mmol/L	Bolus 100%	Bolus 100%	0,2 g HC/kgc
<90 mg/dL	Bolus - 25% Bolus Bolus - 50%	Bolus - 25% Bolus - 50%	0,4 g HC/kgc 0,6 g HC/kgc

RB= rata bazală; EF= efort fizic; HC= carbohidrați; cc= corpi cetonici

Tabel 48.2.13. Ajustarea bolusurilor prandiale la utilizatorii de pompă de insulină - exercițiu fizic mixt (an/aerob) cu durată >30 minute[11,12,13,14,15,16,17]

VALOARE GLICEMIE	**ÎNAINTE DE EF** dacă EF are loc la > 2h după masă = bolus normal dacă EF are loc în perioada celor 2 h după bolus prandial, trebuie redusă doza de bolus	**DUPĂ EF** în special dacă EF are loc în a doua parte a zilei/seara	**GUSTARE CU HC LA CULCARE** Glicemie <180 mg/dl gustare HC cu index glicemic mic fără bolus de corecție. Glicemie <126 mg/dL se consumă gustare cu HC cu index glicemic mic + 15g proteine
>270 mg/dL cc <0,6 mmol/L	Bolus - 25%	Bolus 100%	0,2 g HC/kgc

<90 mg/dL	Bolus - 50% Bolus - 75%	Bolus - 25% Bolus - 50%	0,4 g HC/kgc 0,6 g HC/kgc

RB= rata bazală; EF= efort fizic; HC= carbohidrați; cc= corpi cetonici

Tabel 48.2.14. Ajustarea dozelor de insulină bazală la utilizatorii de pen de insulină înainte de exercițiu fizic, imediat după și în cursul nopții - exercițiu fizic aerob, anaerob, mixt (an/aerob) cu durată >30 minute[11,12,13,14,15,16,17]

VALOARE GLICEMIE	**ÎNAINTE DE EF** dacă EF are loc la > 2h după masă = bolus normal daca EF are loc în perioada celor 2h după bolus prandial, trebuie redusă doza de bolus	**DUPĂ EF** în special dacă EF are loc în a doua parte a zilei/seara	**GUSTARE CU HC LA CULCARE** Glicemie <180 mg/dL gustare HC cu index glicemic mic fără bolus de corecție. Glicemie <126 mg/dL se consumă gustare cu HC cu index glicemic mic + 15g proteine
>270 mg/dL cc <0,6 mmol/L	IB 100 %	IB 100%	0,2 HC g/kgc
<90 mg/dL	IB – 25% IB – 50%	IB - 20% pt. 6h IB - 40% pt. 6h	0,4 g HC/kgc 0,6 g HC/kgc

IB= insulina bazală; EF= efort fizic; HC= carbohidrați; cc= corpi cetonici

Tabel 48.2.15. Ajustarea dozelor de insulină prandială la utilizatorii de pen de insulină înainte de exercițiu fizic, imediat după și în cursul nopții- exercițiu fizic aerob cu durată >30 minute[11,12,13,14,15,16,17]

VALOARE GLICEMIE	**ÎNAINTE DE EF** dacă EF are loc la > 2h după masă = bolus normal dacă EF are loc în perioada celor 2 h după bolus prandial trebuie redusă doza de bolus.	**DUPĂ EF** în special daca EF are loc în a doua parte a zilei/seara	**GUSTARE CU HC LA CULCARE** Glicemie <180 mg/dL gustare HC cu index glicemic mic, fără bolus de corecție. Glicemie <126 mg/dl se consumă gustare cu HC cu index glicemic mic + 15g proteine
>270 mg/dL cc <0,6 mmol/L	Bolus - 25%	Bolus - 25%	0,2 g HC/kgc
<90 mg/dL	Bolus - 50% Bolus - 75%	Bolus - 50% Bolus - 75%	0,4 g HC/kgc 0,6 g HC/kgc

EF= efort fizic; HC= carbohidrați; cc= corpi cetonici

Tabel 48.2.16. Ajustarea dozelor de insulină prandială la utilizatorii de pen de insulină (MDI) înainte de exercițiu fizic, imediat după și în cursul nopții- exercițiu fizic anaerob cu durată >30 minute [11,12,13,14,15,16,17]

VALOARE GLICEMIE	**ÎNAINTE DE EF** dacă EF are loc la >2h după masă = bolus normal dacă EF are loc în perioada celor 2h după bolus prandial, trebuie redusă doza de bolus	**DUPĂ EF** în special dacă EF are loc în a doua parte a zilei/seara	GUSTARE CU HC LA CULCARE Glicemie <180 mg/dL gustare HC cu index glicemic mic fără bolus de corecție Glicemie <126 mg/dL se consumă gustare cu HC cu index glicemic mic + 15g proteine
>270 mg/dL cc <0,6 mmol/L	Bolus 100%	Bolus 100%	0,2 g HC/kgc
<90 mg/dL	Bolus - 25% Bolus - 50%	Bolus - 25% Bolus - 50%	0,4 g HC/kgc 0,6 g HC/kgc

EF= efort fizic; HC= carbohidrați; cc= corpi cetonici

Tabel 48.2.17. Ajustarea dozelor de insulină prandială la utilizatorii de pen de insulină (MDI) înainte de exercițiu fizic, imediat după și în cursul nopții- exercițiu fizic mixt (an/aerob) cu durată >30 minute[11,12,13,14,15,16,17]

VALOARE GLICEMIE	**ÎNAINTE DE EF** dacă EF are loc la >2h după masă= bolus normal dacă EF are loc în perioada celor 2h după bolus prandial, trebuie redusă doza de bolus	**DUPĂ EF** în special dacă EF are loc în a doua parte a zilei/seara	**GUSTARE CU HC LA CULCARE** Glicemie <180 mg/dL gustare HC cu index glicemic mic, fără bolus de corecție Glicemie <126 mg/dL se consumă gustare cu HC cu index glicemic mic + 15g proteine
>270 mg/dL cc <0,6 mmol/L	Bolus - 25%	Bolus 100%	0,2 g HC/kgc
<90 mg/dL	Bolus - 50% Bolus - 75%	Bolus - 25% Bolus - 50%	0,4 g HC/kgc 0,6 g HC/kgc

EF= efort fizic; HC= carbohidrați; cc= corpi cetonici

Tabel 48.2.18. Ajustarea glicemiei, insulinei și aportului de HC în funcție de trendul glicemic (senzor, glicemie capilară) și prezența corpilor cetonici la fiecare 30 minute de activitate fizică [11,12,13,14,15,16,17,18,19]

GLICEMIE (GLI) CORPI CETONICI (CC)	**TREND DE SCĂDERE ÎN TIMPUL EF**	**INTERVENȚIE**
>270 mg/dL cc > 0,6 mmol/L	cc >1,5 mmol/L cc = 1,1-1,4 mmol/L	NU ÎNCEPE EF

	cc = 0,6-1 mmol/L	corecție pen 50% doza uzuală + repaus 60 min corecție pen 50% doza uzuală + repaus 15 min.
>270 mg/dL cc <0,6 mmol/L	corecție pen 50% din doza uzuală	
Gli=181-270 mg/dL	NU SE CONSUMĂ HC	

Gli= glicemie; cc= corpi cetonici; HC= carbohidrați; EF= efort fizic

48.2.4. Managementul metabolic al persoanelor cu diabet zaharat în zilele cu boală (afecțiuni intercurente)

Afecțiunile intercurente pot induce dezechilibre glicemice serioase. Atât pacienții, cât și îngrijitorii acestora trebuie să fie bine informați cu privire la afecțiunile și terapiile care pot impacta negativ controlul glicemic, să recunoască urgențele medicale care necesită spitalizare și să fie confortabili în solicitarea ajutorului. Indiferent de zona în care se află persoana cu diabet, trebuie să fie informată cu privire la cea mai apropiată unitate de primire urgențe și urgențe pediatrice, datele de contact ale medicului curant, datele de contact ale producătorului pompei de insulină și a al senzorului în caz de defecțiuni, cea mai apropiată farmacie, telefon de urgențe, de exemplu în excursie sau concediu.

Cele mai de temut complicații sunt: hiperglicemia simptomatică, deshidratarea, cetoacidoza, hipoglicemia severă.

Există 5 reguli esențiale care trebuie respectate atunci când o persoană cu diabet este bolnavă (Tabel 48.2.19.).

Tabel 48.2.19. Reguli de urmat în caz de afecțiuni intercurente la persoanele cu diabet

S = Glicemie sânge, senzor	Monitorizarea mai frecventă a glicemiilor
I = Insulină	Prevenția cetoacidozei diabetice și prevenția hipoglicemie severe în cursul afecțiunilor acute gastro–intestinale prin ajustarea dozelor uzuale de insulină
	Administrarea insulinei nu se va întrerupe complet în nici o circumstanță
C = Carbohidrați și lichide	Hidratare corespunzătoare, aport de glucide adecvat valorilor glicemiei și ale corpilor cetonici
K = Corpi cetonici	Dozarea corpilor cetonici
Tratamentul afecțiunii care a precipitat dezechilibrul glicemic	

Cele mai frecvente afecțiuni care impactează echilibrul glicemic sunt :

- Afecțiunile care asociază prezența febrei determină creșterea glicemiei prin nivelurile crescute ale hormonilor de stres, glicogenoliză, gluconeogeneză și rezistență la insulină;
- Prezența corpilor cetonici prin insulinopenie și răspunsul crescut al hormonilor de contrareglare;
- Afecțiunile asociate cu diaree și vărsături (gastroenteritele virale) pot determina hipoglicemie prin scăderea ingestiei de alimente, absorbție deficitară a glucidelor, întârzierea golirii gastrice sau prin tranzit intestinal accelerat;
- Glicemiile de regulă cresc în perioada de incubație a bolii, care precede cu câteva zile apariția simptomelor;
- Hiperglicemia poate persista și după ce simptomele de boală s-au remis, dozele de insulină pot rămâne mai crescute;

- Vaccinarea poate induce febră câteva ore până la câteva zile;
- Reacțiile alergice care necesită corticoterapie pot determina hiperglicemie;
- Consumul de acetaminofen poate determina valori fals crescute ale glicemiilor înregistrate de senzor.

48.2.4.1. Testare corpi cetonici

1. Din sânge capilar cu teste (*FreeStyle Libre Precision beta- ketone*; *FreeStyle Optium Neo system*): cetonurie (beta-hidroxibutirat - BOHB):

- < 0,6 mmol/L;
- 0,6 – 0, 9 mmol/L;
- 1 - 1,4 mmol/L;
- 1,5 - 2,9 mmol/L;
- => 3 mmol/L.

2. Din urină: cetonurie

- negativ = 0 g/L;
- urme = +/- (0,05 mmol/L);
- prezență mică/moderată +/++ (0,15-0,4 mmol/L);
- prezență moderată/crescută ++/+++ (0,4-0,8 mmol/L);
- prezență foarte crescută = ++++ (1,6 mmol/L).

Tabel 48.2.20. Ajustarea insulinei la copii cu diabet[20,21,22,23]

Se administrează doze suplimentare de insulină rapidă sau ultra-rapidă pentru inhibarea cetogenezei	Prevenția agravării cetoacidozei și a internării in spital
Doza și frecvența administrării corecției depinde de valoarea si durata glicemiei și severitatea cetozei	
Bolusul suplimentar de corecție = % din DZT (doza totală de insulină rapidă + lentă/intermediară sau DZT administrată prin pompă)	% de bolus calculat se adaugă la bolusul de corecție uzual
Hiperglicemie fără hipercetonemie sau minimă cetonurie	Bolusul suplimentar de corecție (pentru hiperglicemie + glucide) la fiecare 2-4 ore 5% - 10% - 15% din DZT *sau* 0,05 - 0,1 UI/kg dacă nu se cunoaște DZT *sau* 110% din doza uzuală de corecție la 2-4 ore
Hiperglicemie cu hipercetonemie sau cetonurie moderată/severă	Bolus suplimentar de corecție la 2-4 ore 10% - 20% din DZT *sau* 0,1 - 0,2 UI/kg corp dacă nu se știe DZT *sau* 120% din doza uzuală de bolus de corecție
Copii și adolescenții cu un necesar de insulină de aprox. 0,7 - 1,0 UI/kg	Bolusul suplimentar de corecție este de aprox. 0,05 - 0,20 UI/kg
În perioada de remisiune parțială „luna de miere”, cu doze reduse de insulină	Bolusul suplimentar de corecție este de aprox. 0,05 - 0,10 UI/kg *sau* 0,1 - 0,2 UI/kg 110% - 120% nu se potrivește în acest caz, doza de corecție fiind prea mică

Creșterea necesarului de insulină bazală: analogi cu durată intermediară/lungă de acțiune sau rata bazală în pompă	În pompă : se setează o RBT crescută cu 120% - 150% sau chiar mai mult, până când glicemia se normalizează și cetonemia scade sub 0,6 mmol/L și/sau corpii cetonici urinari sunt prezenți în cantitate redusă sau absenți. În cazul în care RBT nu se poate seta la procente mai ridicate, se modifică în setările pompei doza maximă de insulină bazală/oră

DZT= doza zilnică totală de insulină; RBT = rată bazală temporară

Tabel 48.2.21. Ajustări în cazul afecțiunilor gastro-intestinale[20]

GLICEMIE	CORPI CETONICI	INTERVENȚIE
90-180 mg/dL	Absenți	Lichide îndulcite
		Dozele uzuale de insulină
		Monitorizare glicemie și corpi cetonici din 2 în 2 ore
90-180 mg/dL	Prezenți	Dozele uzuale de insulină
		Monitorizare glicemie și corpi cetonici din 2 în 2 ore
<70 mg/dL	Lichide îndulcite, monitorizare glicemie capilare la 15 minute	
	Prezența vărsăturilor mai mult de 2 ore, în special la copii sub 5 ani, sau dacă hipoglicemia nu se poate corecta, dextroza i.v. și monitorizare glicemică frecventă	

Tabel 48.2.22. Ajustări în cazul hiperglicemiei la utilizatorii de pompă de insulină [20]

CORPI CETONICI ABSENȚI	Monitorizarea glicemiei din oră în oră până când este în scădere
	Aport crescut de lichide cu conținut redus de glucide sau lichide sărate (supe, iaurturi)
	Bolus de corecție cu pompa de insulină
	Dacă glicemia a scăzut după o oră, monitorizare la 1- 2 ore și bolus de corecție la nevoie
	Dacă glicemia nu a scăzut după o oră, bolus cu penul de insulină, și schimbare set de infuzie

CORPI CETONICI >0,6 mmol/L	Poate fi o defecțiune a pistonului pompei, o problemă la locul de infuzie a insulinei, o boală acută
CETONURIE PREZENTĂ	Se administrează bolus de corecție cu penul de insulină 5%-10%-15% din DZT 0,05 – 0,10 – 0, 15 UI/kgc 105% - 110% -120% din doza uzuală de bolus de corecție
DEFECȚIUNE A POMPEI DE INSULINĂ	Se schimbă cateterul, setul de infuzie și rezervorul de insulină sau Pod- ul
	Se administrează la 1-2 ore bolus de corecție prin penul de insulină

OCLUZIE/DISLOCARE CATETER	După schimbarea setului de infuzie și a canulei se pornește pompa cu o rată bazală temporară mai mare 120%-150%
	Monitorizarea glicemiei din oră în oră, testarea corpilor cetonici și greutatea la 4 ore
	Se consumă lichide cu glucide dacă glicemia este scăzută și corpii cetonici crescuți; se consumă lichide cu conținut redus de glucide sau fără dacă glicemia este crescută și corpii cetonici prezenți/absenți
	Dacă hiperglicemia și corpii cetonici persistă și apare greață, durere abdominală și vărsături, confuzie sau somnolență, pacientul trebuie să ajungă la spital

DZT = doza zilnică totală de insulină

Tabel 48.2.23. Ajustarea terapiei la adulții cu Diabet zaharat de tip 1[24]

GLICEMIE (mg/dl) **CORPI CETONICI (cc)**	**INTERVENȚIE**
Gli < 70 mg/dL	Nu este necesar bolus suplimentar de corecție Prezentare în urgență în caz de vărsături!
Gli = 72 - 288 mg/dL cc < 0,6 mmol/L	Bolus de corecție uzual
Gli= 72 – 288 mg/dL cc > 0,6 mmol/L	Bolus suplimentar de corecție 10%
Gli > 288 mg/dL cc <0, 6 mmol/L	Bolus suplimentar de corecție 10%
Gli > 288 mg/dL cc > 0,7 – 1, 4 mmol/L	Bolus suplimentar de corecție 15%
Glic > 288 mg/dL cc > 1,5 – 3 mmol/L	Bolus suplimentar de corecție 20% Se contactează medicul curant sau serviciul de urgență cât mai repede posibil!

Gli = Glicemie (mg/dl); cc = Corpi cetonici

48.2.4.2. Corpi cetonici

- Testarea glicemiei capilare la fiecare 4 ore, inclusiv noaptea, daca glicemia este peste 270 mg/dL;
- Dacă ceteonemia depășește 3 mmol/L în orice moment, este necesară prezentarea la un serviciu de urgență pentru internarea în spital și tratamentul cetoacidozei cu insulină și fluide intravenos;
- Se vor face corecții, bolus suplimentar de insulină rapidă sau ultra-rapidă după formula DZT;
- Se calculează DZT în mod uzual;
- Se calculează 10% - 20% din DZT care reprezintă suplimentul de corecție la bolus în zilele fără boală, se repetă administrarea la fiecare 4 ore și insulina bazală nu se oprește;

Dacă pacientul nu are poftă de mâncare, consumă lichide cu glucide.[24]**Ajustarea insulinei la adulții cu diabet zaharat de tip 2** [24]

Persoanele cu DZ tip 2, în condiții de boala acută, infecțioasă sau acutizări ale afecțiunilor cronice, precum și în cazul unor evenimente cardiovasculare majore, pot dezvolta simptome de hiperglicemie pe care trebuie să le recunoască:

- Sete intensă, gură uscată;
- Urinări frecvente inclusiv nocturn, simptome de deshidratare, cefalee, confuzie;
- Oboseală;
- Pierdere în greutate.

O parte dintre acești pacienți au deja sau necesită insulinoterapie.

Indicații:

- Testarea glicemiei la cel puțin 4 ore;

- Menținerea valorilor glicemice la valori de siguranța între 110-180 mg/dL;
- În cazul în care valorile depășesc de 180 mg/dL se crește necesarul de insulină;
- Dacă valorile depășesc 270 mg/dL, ar trebui testați corpii cetonici urinari, iar dacă sunt pozitivi, atunci se contactează medicul.

48.2.5. Ajustarea dozelor de insulină în sarcină

În contextul sarcinii, pot exista mai multe categorii de paciente cu diabet precum:

- DZ 1 preexistent sarcinii;
- DZ 2 preexistent sarcinii;
- Diabet gestațional (DZG).

La persoanele cu DZ1 preexistent sarcinii, ajustarea insulinoterapiei se realizează pe tot parcursul sarcinii, în funcție de valorile glicemice obținute la automonitorizare pentru atingerea țintelor din sarcină (glicemie à jeun sub 95 mg/dl, glicemie la o oră postprandial sub 140 mg/dl, glicemie la 2 ore postprandial sub 120 mg/dl). Astfel dozele de insulină bazală, RI:C și FSI vor fi ajustate pe parcursul sarcinii în funcție de necesarul insulinic individual.

În cazul pacientelor cu DZ2 preexistent sarcinii se stopează medicația orală și se inițiază insulinoterapie în funcție de necesarul insulinic.

În ceea ce privește pacientele cu DZG, există doar un număr limitat de studii care au investigat momentul optim pentru inițierea farmacoterapiei în gestionarea controlului glicemic pe timpul sarcinii, însă majoritatea datelor disponibile sugerează că aceasta ar trebui luată în considerare atunci când cel puțin 20% dintre valorile glicemice măsurate à jeun sau postprandial depășesc valorile țintă din sarcină.[25] În DZG se începe tratamentul cu insulină în momentul în care, în pofida regimului igieno-dietetic adecvat, valorile glicemiilor se află în afară țintelor recomandate. De regulă, se începe cu insulină lentă și dacă este necesar se asociază insulină rapidă. Dozele de insulină sunt ajustate în funcție de valorile glicemiilor, trimestru de sarcină, rezistența la insulină, precum și tipul de insulină (Tabelul 48.2.24.).

Tabelul 48.2.24. Doze inițiale de insulină în sarcină[25,26]

Trimestru	DZT tradițională (UI/kgc/zi)	DZT alternativă* (UI/kgc/zi)	Distribuție bazal/bolus	Observații
T 1 (0-13 săptămâni)	0,7	0,5	50% bazal, 50% bolus	Risc crescut de hipoglicemie în T1
T 2 (14-25 săptămâni)	0,8	0,6	idem	Crește rezistența la insulină
T 3 (28-40 săptămâni)	0,9	0,7	idem	Necesită ajustări la 3-7 zile

*doza alternativă: în cazul utilizării analogilor de insulină cu acțiune rapidă, în caz de sensibilitate crescută la insulină, îmbunătățiri în comportamentul alimentar.

T1= trimestru 1 de sarcină; T2= trimestru 2 de sarcină; T3= trimestru 3 de sarcină; DZT=doză zilnică totală de insulină; UI/kgc/zi= unitate internațională/kilogram corp/zi.

Dozele de insulină bazală se ajustează în funcție de valorile glicemiei à jeun, iar cele de insulină rapidă în funcție de RI:C și FSI (Tabelul 48.2.25.).[25]

Tabelul 48.2.25. Ajustarea dozelor de insulină în sarcină

Situație clinică observată	Tip de insulină	Doză inițială orientativă	Ajustarea dozelor
Hiperglicemie à jeun (glicemie > 95 mg/dL)	Analog bazal	0,1-0,2 UI/kgc	Se ajustează la fiecare 3-7 zile până se atinge ținta

			glicemică à jeun (< 95 mg/dL)
Hiperglicemie postprandială (la 1h > 140 mg/dL, la 2 h > 120 mg/dL)	Analog rapid/ultra-rapid	0,2-0,4 UI/kgc repartizată pe mese	Dozele de la mese se ajustează în funcție de RI:C; dacă este necesar, se fac corecții în funcție de FSI; acesta se ajustează la fiecare 3-7 zile
Hiperglicemie mixtă (hiperglicemie bazală și postprandială)	Analog bazal + analog rapid/ultra-rapid	Vezi doza zilnică totală - tabel 48.2.26.	

UI/kgc/zi= unitate internațională/kilogram corp/zi; RI:C= raport insulină-carbohidrați/rație insulină-carbohidrați; FSI= factor de sensibilitate la insulină/factor de corecție.

O situație specială este reprezentată de pacientele cu DZ1, sarcină și pompă de insulină. Necesarul de insulină scade în primul trimestru și crește din săptămânile 16-20 de sarcină. Necesarul de insulină pentru bolus crește într-o măsură considerabil mai mare decât al bazalei în timpul sarcinii, existând modificări de 3-4 ori ale RI:C (în special la micul dejun) de la începutul până la finalul sarcinii, comparativ cu o creștere de 1,25-1,5 ori a ratei bazale. Acest aspect se traduce printr-o schimbare a raportului bazal:bolus de la 50:50 la începutul sarcinii la aproximativ 35:65 și 25:75 în stadiile ulterioare ale sarcinii (Tabel 48.2.26.).[27]

Tabel 48.2.26. Ajustarea ratelor bazale și a setărilor pompei de insulină în sarcină

Parametru	Până la 20 de săptămâni	Peste 20 de săptămâni	Observații
Raport bazal:bolus	50:50->35:65	35:65->25:75	Se ajustează în funcție de necesar; bolusul crește progresiv
RI:C (mic dejun)	300/DZT	200/DZT	Se ajustează de obicei cu 20%
RI:C (alte mese)	400/DZT	300/DZT	Se ajustează de obicei cu 20%
FSI	2000/DZT	1800/DZT	Se ajustează de obicei cu 10- 20%

RI:C= raport insulină-carbohidrați/rație insulină-carbohidrați; FSI= factor de sensibilitate la insulină/factor de corecție; DZT= doză zilnică totală de insulină.

Nașterea cu pompă de insulină se realizează în prezența unei echipe multidisciplinare: medic ginecolog, medic diabetolog, medic neonatolog, medic anestezie și terapie intensivă (ATI) și asistenți medicali.

În timpul nașterii se recomandă continuarea terapiei prin pompă de insulină cu setările din acel moment și verificarea glicemiei la fiecare oră, ținta glicemiei fiind între 72-126 mg/dl (Tabel 48.2.27).[27,28]

Tabel 48.2.27. Managementul glicemic în timpul nașterii cu infuzie subcutanată continuă de insulină-pompă de insulină (ISCI)

Nr. situație	Situație clinică	Intervenție recomandată
1.a.	Glicemie < 72 mg/dL (confirmată pe glucometru)	Tratați hipoglicemia conform protocolului spitalului
1.b.	Hipoglicemie neexplicată	Reduceți RB cu 25-50% folosind RBT
1.c.	Hipoglicemie recurentă	Reduceți RB cu încă 25%
2.a.	Glicemie > 126 mg/dL	Administrați prima doză de corecție în funcție de FSI. Verificați glicemia după o oră.
2.b.	Glicemie 127-180 mg/dL după prima corecție	Administrați a 2-a doză de corecție. Verificați glicemia după o oră.
2.c.	Glicemie 127-180 mg/dL după a 2-a corecție	Administrați a 3-a doză de corecție. Verificați glicemia după jumătate de oră.

2.d.	Glicemie > 126 mg/dL după a 3- a corecție	Consultați medicul diabetolog/ATI și urmați schema recomandată de aceștia. Luați în considerare oprirea terapiei prin ISCI.
3.a.	Glicemie > 126 mg/dL	Administrați prima doză de corecție în funcție de FSI. Verificați glicemia după o oră.
3.b.	Glicemie 127-180 mg/dL după prima corecție	Administrați a 2-a doză de corecție. Verificați glicemia după o oră.
3.c.	Glicemie > 180 mg/dL după a 2-a corecție	Consultați medicul diabetolog/ATI și urmați schema recomandată de aceștia. Luați în considerare oprirea terapiei prin ISCI.
4.a.	Glicemie > 126 mg/dL	Administrați prima doză de corecție în funcție de FSI. Verificați glicemia după o oră.
4.b.	Glicemie > 180 mg/dL după prima corecție	Administrați a 2-a doză de corecție. Verificați glicemia după jumătate de oră.
4.c.	Glicemie 72-126 după a 2-a corecție	Continuați cu RB obișnuită. Verificați glicemia la fiecare oră.
4.d.	Glicemie > 126 mg/dL după a 2- a corecție	Consultați medicul diabetolog/ATI și urmați schema recomandată de aceștia. Luați în considerare oprirea terapiei prin ISCI.
5.	După naștere	Stabiliți RB postpartum sau utilizați 50% RBT. Schimbati RI:C și FSI la cele anterioare sarcinii.

RB= rată bazală; RBT= rată bazală temporară; RI:C= raport insulină-carbohidrați/rație insulină-carbohidrați; FSI= factor de sensibilitate la insulină/factor de corecție; ISCI= infuzie subcutanată continuă de insulină; ATI= anestezie și terapie intensivă.

Bibliografie:

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025;48(Suppl 1):S181–206. doi:10.2337/dc25-S009.
2. Societatea Română de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice. Ghid de management al diabetului zaharat. Timișoara: Editura Brumar; 2021.
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Glycemic goals and hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025;48(Suppl 1):S128–146. doi:10.2337/dc25-S006.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Older adults: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025;48(Suppl 1):S274–287. doi:10.2337/dc25-S013.
5. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). Glycemic targets in children, adolescents, and young adults with diabetes: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022. Pediatr Diabetes. 2022;23(8):1225–1240. doi:10.1111/pedi.13410.
6. Texas Department of State Health Services, Texas Diabetes Council. Insulin Pump Therapy [Internet]. Austin (TX): Texas Department of State Health Services; [s.a.] [cited 2025 Jul 9]. Available from: https://www.dshs.texas.gov/sites/default/files/txdiabetes/toolkit/Ins_InsulinPumpTherapy.pdf
7. Diabetes Care Program of Nova Scotia. Insulin Dose Adjustment Guidelines 2025 [Internet]. Halifax (NS): Nova Scotia Health Authority; 2025 [cited 2025 Jul 9]. Available from: https://physicians.nshealth.ca/sites/default/files/2025-03/Insulin%20Dose%20Adjustment%20Guidelines%202025.pdf
8. Șerban V, editor. Tratat român de boli metabolice. Vol. 1. Timișoara: Editura Brumar; 2010.
9. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 14. Children and adolescents: Standards of care in diabetes—2025. Diabetes Care. 2025;48(Suppl 1):S283–S305. doi:10.2337/dc25-S014.

10. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating positive health behaviors and well-being to improve health outcomes: Standards of care in diabetes—2025. Diabetes Care. 2025;48(Suppl 1):S86–S127. doi:10.2337/dc25-S005.
11. Sherr JL, Schoelwer M, Dos Santos TJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes technologies: Insulin delivery. Pediatr Diabetes. 2022;1:1–26. doi:10.1111/pedi.13421.
12. Moser O, Riddell MC, Eckstein ML, et al. Glucose management for exercise using continuous glucose monitoring (CGM) and intermittently scanned CGM (isCGM) systems in type 1 diabetes: position statement of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) endorsed by JDRF and supported by the American Diabetes Association (ADA). Pediatr Diabetes. 2020;21:1375–1393. doi:10.1111/pedi.13105.
13. Erie C, Van Name MA, Weyman K, et al. Schooling diabetes: use of continuous glucose monitoring and remote monitors in the home and school settings. Pediatr Diabetes. 2018;19(1):92–97. doi:10.1111/pedi.12518.
14. Brorsson AL, Viklund G, Ortqvist E, Lindholm OA. Does treatment with an insulin pump improve glycaemic control in children and adolescents with type 1 diabetes? A retrospective case-control study. Pediatr Diabetes. 2015;16(7):546–553. doi:10.1111/pedi.12209.
15. Alemzadeh R, Parton EA, Holzum MK. Feasibility of continuous subcutaneous insulin infusion and daily supplemental insulin glargine injection in children with type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther. 2009;11(8):481–486. doi:10.1089/dia.2008.0124.
16. Wolfsdorf JI, Nicol G, Michael A, et al. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state: a consensus statement from the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. Pediatr Diabetes. 2018;19:155-177. doi:10.1111/pedi.12701.
17. Lawton J, Rankin D, Cooke D, et al. Patients' experiences of adjusting insulin doses when implementing flexible intensive insulin therapy: a longitudinal, qualitative investigation. Diabetes Res Clin Pract. 2012;98(2):236-242. doi:10.1016/j.diabres.2012.09.024.
18. Cescon M, DeSalvo DJ, Ly TT, et al. Early detection of infusion set failure during insulin pump therapy in type 1 diabetes. J Diabetes Sci Technol. 2016;10:1268-1276. doi:10.1177/1932296816663962.
19. Alemzadeh R, Hoffmann RG, Dasgupta M, Parton E. Development of optimal kids insulin dosing system formulas for young children with type 1 diabetes mellitus. Diabetes Technol Ther. 2012;14(5):418-422. DOI:10.1089/dia.2011.0184.
20. Laffel LM, Limbert C, Phelan H, Virmani A, Wood J, Hofer SE. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Sick day management in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2018;19 (Suppl. 27):193–204. https://doi.org/10.1111/pedi.12741.
21. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 1999; 15:412-426.
22. Choudhary A. Sick day management in children and adolescents with type 1 diabetes. J Ark Med Soc. 2016;112(14):284-286.
23. Ilkowitz JT, Choi S, Rinke ML, Vandervoot K, Heptulla RA. Pediatric type 1 diabetes: reducing admission rates for diabetes ketoacidosis. Qual Manag Health Care. 2016;25(4):231-237.
24. International Diabetes Federation. How to manage diabetes during an illness? “SICK DAY RULES” www.idf-europe.org.
25. Valent AM, Barbour LA. Management of insulin for gestational and type 2 diabetes in pregnancy. Obstet Gynecol. 2024 Nov;144(5):633–647. doi:10.1097/AOG.0000000000005640.
26. Hod M, Jovanovic L, Di Renzo GC, de Leiva A, Langer O, editors.
Textbook of diabetes and pregnancy. 2nd ed. London: Informa Healthcare; 2008.

27. Byrne C, Grisoni J, Hammond P, Hunt K, Murphy H, Rogers H, et al. Best Practice Guide: Using diabetes technology in pregnancy [Internet]. Version 2.0. London: Diabetes Technology Network UK; 2020 [cited 2025 Jul 9]. Available from: https://abcd.care/sites/default/files/site_uploads/Resources/DTN/BP-Pregnancy-DTN-V2.0.pdf

28. Christchurch Women's Hospital. Intrapartum insulin pump therapy management [Internet]. Christchurch (NZ): Women's Health Service, Maternity Services, Health NZ Te Whatu Ora Waitaha Canterbury; 2024 Jul [cited 2025 Jul 9]. 4 p. Available from: https://edu.cdhb.health.nz/Hospitals-Services/Health-Professionals/maternity-care-guidelines/Documents/2410223-Intrapartum-Insulin-Pump-Therapy-Management.pdf

Capitolul 48.3. Jurnale de dietă și exerciții

Andreea Moroșanu, Cătălina Porojnicu, Delia Reurean-Pintilei

Jurnalele alimentare (jurnale de dietă), fie sub formă clasică (scrisă), fie sub formă digitală (plaforme online, aplicații mobile) reprezintă metode de bază în monitorizarea comportamentului alimentar, contribuind la conștientizarea aportului nutrițional curent și a obiceiurilor alimentare actuale. Acestea susțin implicarea pacientului în propriul proces terapeutic și permit personalizarea intervențiilor medicale nutriționale.[1]

Monitorizarea nutrițională zilnică poate fi realizată în mai multe moduri, în funcție de obiectivul clinic urmărit, de aplicabilitate și de relevanța datelor colectate: 1) jurnal alimentar prospectiv pe o perioadă de 3-7 zile – în care pacientul înregistrează toate alimentele și băuturile consumate, estimând sau măsurând cantitățile, metodele de preparare și orele de masă; 2) jurnal retrospectiv (pe ultimele 24 de ore) – utilizat pentru screening-ul rapid, reconstituie alimentația din ziua precedentă; 3) jurnalul care include abordarea centrată pe comportamentul alimentar: redă contextul emoțional și social, momentul și contextul deciziei de a mânca; 4) jurnale digitale (aplicații mobile) – care permit automatizarea procesului, oferă calcularea aportului caloric și a macronutrienților și integrează baze de date alimentare care sprijină pacientul în autoevaluarea consumul alimentar.[2,3,4]

Contextele clinice în care poate fi recomandată utilizarea jurnalelor alimentare sunt următoarele: 1) la debutul diabetului zaharat tip 2 (DZ2), având un rol dublu – diagnostic și educațional – sprijinind identificarea exceselor, carențelor, obiceiurilor alimentare disfuncționale/problematice/nesănătoase. Informațiile colectate astfel pot constitui punctul de plecare pentru intervențiile nutriționale personalizate; 2) în cadrul intervențiilor pentru scădere ponderală sau pentru optimizarea controlului glicemic, automonitorizarea alimentației poate contribui la creșterea aderenței și la menținerea motivației; 3) la pacienții cu diabet zaharat tip 1 (DZ1) în tratament cu insulinoterapie intensivă acest instrument devine indispensabil pentru corelarea cantității de carbohidrați cu dozele de insulină prandială, iar completarea riguroasă a jurnalului împreună cu valorile glicemiei și tipul și durata activității fizice permite stabilirea precisă a raportului (rației) insulină:carbohidrați (RIC) și a factorului de sensibilitate la insulină (FSI), parametrii cheie pentru calculul dozelor de insulină rapidă pentru mese și corecții glicemice;[5] în plus, utilizarea concomitentă a aplicațiilor mobile care integrează funcții de jurnalizare alimentară, monitorizare glicemică și de calcul automat al dozelor de insulină rapidă au potențialul de a crește calitatea vieții și a reduce stresul generat de autogestionarea diabetului.[6]

Aderența la completarea jurnalelor alimentare tinde să se reducă în timp fiind nevoie de strategii pentru menținerea motivației și angajamentului pe termen lung (de exemplu: mesaje de tip memento, suport social) care pot crește aderența și implicarea utilizatorilor pe durate extinse.[7]

48.3.1. Jurnal alimentar zilnic – autoobservație și conștientizare a comportamentului alimentar

Jurnal alimentar

____/____/_____

Masă/Gustare	Ce am mâncat? **Alimente/băuturi** **Cantitate**	**Mediul** în care am luat masa **Unde?** **Cu cine?**	**Observații** (***DE CE*** – foame sau poftă, tentații la serviciu, în oraș, la mese cu prietenii sau familia,

			STARE EMOȚIONALĂ – eram nervos/oasă, trist/ă etc., ***SENZAȚII*** – de satisfacție, bucurie, vinovăție, de prea plin, de foame etc.):
MIC DEJUN **Ora:**			
GUSTARE **Ora:**			
PRÂNZ **Ora:**			
GUSTARE **Ora:**			
CINA **Ora:**			
ALTELE **Ora:**			

Scopul **jurnalului** alimentar este acela de a vă face conștient/ă de:

- cantitatea de alimente pe care o consumați
- dacă aceasta este influențată de starea emoțională
- dacă supraestimați/subestimați cantitatea pe care o mâncați
- care sunt preferințele alimentare și dacă acestea pot induce dezechilibre nutriționale și/sau ponderale

Jurnal zilnic de alimentație, insulină și activitate fizică

Vă rugăm să completați următorul tabel:

Data:

	Valoare glicemie	Insulina	Descriere masă	Total grame carbohidrați	Rația insulină-carbohidrați	Hipoglicemii	Exercițiu fizic
Mic dejun(ora)							
Gustare(ora)							
Prânz(ora)							
Gustare(ora)							
Cina(ora)							
Gustare(ora)							

48.3.2. Jurnale de exerciții fizice

Există diverse strategii de inițiere, monitorizare și menținere a dietei și a activității fizice la persoanele cu diabet zaharat, pentru respectarea recomandărilor medicale. Pentru pacienți sunt disponibile instrumente pentru autogestionarea dietei si a exercițiului fizic, bazate pe dovezi din studii clinice și meta-analize.

1. Jurnale de automonitorizare a exercițiilor fizice retrospective sau prospective, care ajută la conștientizarea, automotivarea și menținerea efectuării activității fizice;
2. Platforme online – un exemplu este platforma ANODE, care include evaluare nutrițională, meniuri personalizate, educație pentru exerciții fizice, monitorizarea dietei și a exercițiilor fizice, prin consiliere automata online. Utilizarea acestei platforme a dus la îmbunătățirea semnificativă a parametrilor clinici (greutate corporală, circumferință abdominală) și paraclinici (HbA1c);[8,9]
3. Aplicații mobile moderne pentru monitorizarea dietei si exercițiului fizic. Beneficiile utilizării aplicațiilor mobile au fost demonstrate prin trialul HAPPY,[10] în care s-au înregistrat rezultate favorabile privind compoziția mesei cu reducerea aportului de lipide și scăderea trigliceridelor serice la persoanele cu DZ2, și prin trialul Greenhabit,[11] cu aplicația mHealth pentru alimentație, activitate fizică, relaxare, suport social și mesaje pozitive, în care s-a arătat scăderea HbA1c, a glicemiei bazale, a trigliceridelor serice, a tensiunii arteriale, scăderea greutății corporale, a indicelui de masă corporală și a circumferinței abdominale după 12 săptămâni de folosire.

Avantajele utilizării jurnalelor de dietă și exerciții fizice și a aplicațiilor mobile decurg din faptul că ajută pacientul să conștientizeze comportamentul alimentar și desfășurarea activității fizice, să identifice precoce obiceiurile alimentare nesănătoase, să prevină sedentarismul și să își atingă obiectivele.

Riscurile utilizării acestor jurnale și aplicații sunt reprezentate de generarea anxietății, a perfecționismului și a alimentației compulsive, în special la persoane cu tulburări de comportament alimentar.

Aplicațiile cele mai cunoscute și mai utilizate de pacienți sunt disponibile și în limba română și au variante de jurnal alimentar, jurnal de activitate fizică, planuri de dietă și/sau de activitate fizică, cu sau fără introducerea glicemiei și a dozelor de insulină. Ca exemple sunt aplicațiile: mySugr, Glucose Buddy, Diabetes:M, MyFitnessPal, DiabTrend.

Pentru pacienții care nu au acces sau nu se simt comfortabil cu utilizarea aplicațiilor mobile există întotdeauna opțiunea jurnalizării scrise a dietei și a exercițiului fizic, asociată monitorizării glicemiilor și a dozelor de insulină, cu beneficiile menționate.

Jurnal pentru activitatea fizică

Cum mă ajută activitatea fizică în controlul glicemiei?

- Reduce glicemia pentru 24-48 ore
- Reduce nivelul de stres
- Îmbunătățește dispoziția
- Crește nivelul de energie
- Îmbunătățește calitatea somnului
- Crește sensibilitatea la insulină

RECOMANDARE: 30 minute de activitate fizică, cel puțin 5 zile pe săptămână!

Care este obiectivul?: _____: de câte ori pe săptămână:_____câte minute:_____

Săptămâna 1	Data	Luni	Marți	Miercuri	Joi	Vineri	Sâmbătă	Duminică
	Minute							
	Activitate							

Săptămâna 2	Data	Luni	Marți	Miercuri	Joi	Vineri	Sâmbătă	Duminică
	Minute							
	Activitate							

Săptămâna 3	Data	Luni	Marți	Miercuri	Joi	Vineri	Sâmbătă	Duminică
	Minute							
	Activitate							

Săptămâna 4	Data	Luni	Marți	Miercuri	Joi	Vineri	Sâmbătă	Duminică
	Minute							
	Activitate							

(adaptat după Comprehensive Diabetes Center - Michigan University)[12]

Bibliografie:

1. Barnett A, Mayr HL, Keating SE, Conley MM, Webb L, Jegatheesan DK, Staudacher HM, Macdonald GA, Kelly JT, Campbell KL, Hickman IJ. Use of digital food records in clinical settings: lessons in translation from a randomised controlled trial. J Hum Nutr Diet. 2025 Feb; 38(1):e13389. doi:10.1111/jhn.13389. PMID: 39587760.

2. Biltoft-Jensen A, Ygil KH, Knudsen L, et al. Validation of the 2 × 24 h recall method and a 7-d web-based food diary against doubly labelled water in Danish adults. British Journal of Nutrition. 2023; 130(8):1444-1457. doi:10.1017/S0007114523000454

3. Bailey RL. Overview of dietary assessment methods for measuring intakes of foods, beverages, and dietary supplements in research studies. Curr Opin Biotechnol. 2021 Aug; 70:91-96. doi:10.1016/j.copbio.2021.02.007

4. Wowra P, Joanes T, Gwozdz W. In Which Situations Do We Eat? A Diary Study on Eating Situations and Situational Stability. Nutrients. 2023; 15(18),3967. https://doi.org/10.3390/nu15183967

5. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care. 2024 Jan; 47(Suppl. 1): S126–S144. https://doi.org/10.2337/dc24-S007
6. Smith TA, Venkatesh N, Roem K, Lu JC, Netzer E, Medioli A, Szwec S, O'Neal DN, King BR, Smart CE. OptimAAPP, a smartphone insulin dose calculator for carbohydrate, fat, and protein: A cross-over, randomised controlled trial in adolescents and adults with type 1 diabetes using multiple daily injection therapy. Diabet Med. 2025 Apr; 42(4):e15487. doi:10.1111/dme.15487
7. Crane N, Hagerman C, Horgan O, Butryn M. Patterns and Predictors of Engagement With Digital Self-Monitoring During the Maintenance Phase of a Behavioral Weight Loss Program: Quantitative Study. JMIR Mhealth Uhealth. 2023 Jul; 11:e45057. doi:10.2196/45057
8. Hansel B, Giral P, Gambotti L, Lafourcade A, Peres G, Filipecki C, Kadouch D, Hartemann A, Oppert J, Bruckert E, Marre M, Bruneel A, Duchene E, Roussel R.
9. A Fully Automated Web-Based Program Improves Lifestyle Habits and HbA1c in Patients With Type 2 Diabetes and Abdominal Obesity: Randomized Trial of Patient E-Coaching Nutritional Support (The ANODE Study). J Med Internet Res. 2017 Nov; 19(11):e360. doi:10.2196/jmir.7947
10. Chatterjee A, Gerdes M, Prinz A, Martinez S. Human Coaching Methodologies for Automatic Electronic Coaching (eCoaching) as Behavioral Interventions With Information and Communication Technology: Systematic Review. J Med Internet Res. 2021 Mar; 23(3):e23533. doi: 10.2196/23533
11. Sjöblom L, Hantikainen E, Dahlgren A, Trolle Lagerros Y, Bonn SE. The effect of an app-based dietary education on dietary intake and cardiometabolic risk markers in people with type 2 diabetes: results from a randomized controlled trial. Nutr J. 2025 Jan; 24(1):2. doi:10.1186/s12937-024-01069-2
12. Ruiz-Leon A, Casas R, Castro-Barquero S, Alfaro-González S, Radeva P, Sacanella E, Casanovas-Garriga F, Pérez-Gesalí A, Estruch R. Efficacy of a Mobile Health–Based Behavioral Treatment for Lifestyle Modification in Type 2 Diabetes Self-Management: Greenhabit Randomized Controlled Trial. J Med Internet Res. 2025 Jan; 27:e58319. doi:10.2196/58319
13. Michigan Medicine, University of Michigan. Diabetes and Physical Activity [Internet]. 2019 [cited 2025 Jul 26]. Available at: https://www.med.umich.edu/1libr/MEND/DiabetesPhysicalActivity.pdf
14. 5C. https://www.med.umich.edu/1libr/MEND/DiabetesPhysicalActivity.pdf

Secțiunea 49. Protocoale de Management

49.1. Evaluarea comprehensivă și monitorizarea pacientului cu diabet

Anca Cerghizan

Evaluarea comprehensivă și periodică fac parte din programele TEME, pe care se bazează managementul clinic al diabetului zaharat:

A. Terapie – Optimizarea stilului de viață și farmacoterapie;
B. Educație terapeutică;
C. Monitorizare periodică;
D. Evaluare.

Scopul evaluării medicale a persoanei cu diabet zaharat este acela de a stabili obiectivele terapeutice și apoi intervențiile necesare pentru toate componentele managementului (adaptate tipului de diabet): stil de viață, control glicemic, control ponderal, controlul factorilor de risc cardiovascular și dacă este cazul reducerea directă a riscului cardio-renal.

Se disting trei tipuri de evaluare:

1. Evaluarea inițială/diagnosticul diabetului zaharat;
2. Monitorizarea persoanei cu diabet - evaluarea uzuală/periodică/de control;
3. Evaluarea anuală.

Toate ghidurile abordează importanța evaluării comprehensive adaptate, dar descrierea cea mai detaliată/structurată se găsește în ghidul Asociației Americane de Diabet, de unde am preluat recomandările referitoare la aceste 3 tipuri de evaluare.[1]

49.1.1. Evaluarea inițială/diagnosticul diabetului zaharat

Se referă la prima întâlnire cu pacientul, fie că este cunoscut diagnosticul de diabet, fie că acela este momentul diagnosticului.

Se recomandă să cuprindă - adaptat în funcție de existența diagnosticului de DZ anterior sau nu – următoarele:

1. Istoria familială pentru diabet, boli cardiovasculare (debut prematur?), boli autoimune.
2. Istoric medical personal - cu accent pe complicații/comorbidități ale diabetului (exemplu – evoluție ponderală/exces ponderal, HTA, dislipidemie, boli autoimune în cazul DZ tip 1), istoric chirurgical, dizabilități?, în cazul femeilor - informații despre menarhă/cicluri/menopauză/sarcini/metode anticoncepționale folosite.
3. Istoric DZ: diagnostic, evoluție tratament, complicații/comorbidități (exemple: HTA, dislipidemie, obezitate, boala ficatului steatotic asociată sindromului metabolic, insuficiență cardiacă), tratament complicații/comorbidități, ultimele evaluări cardiologice/oftalmologice/renale/stomatologice etc., istoric/frecvență/intensitate/recunoaștere hipoglicemii/prag hipoglicemic.
4. Evaluare stil de viață: somn, alimentație – cunoașterea conținutului caloric/glucidic în DZ tip1, mișcare/exerciții fizic, consum toxice (tutun, alcool etc.), dependență de îngrijire?, fragilitate?
5. Evaluarea medicației/vaccinuri - evaluarea medicației concomitente și a vaccinurilor administrate/necesare, a posibilelor intoleranțe/alergii, utilizarea de suplimente, metode alternative de tratament.
6. Tehnologie - evaluarea utilizării glucometrului, a unor aplicații de monitorizare, a dispozitivelor - senzori, pompă de insulină (dacă este cazul).

7. Evaluarea situației sociale/familiale.

Examen fizic: antropometrie (greutate, înălțime, circumferință abdominală, IMC, raport talie/înălțime etc.), TA (inclusiv cea ortostatică dacă este nevoie), screeningul complicațiilor – examen fund de ochi, verificare pulsuri periferice, calcul indice gambă-braț, testarea reflexelor, teste sensibilitate pentru screeningul polineuropatiei (cel puțin 2: presiune, vibrație), examinare tegumente, modificări la nivelul piciorului, palpare tiroidă, palparea abdominală - hepatică.

Screeningul disfuncției cognitive, a anxietății/depresiei - dacă este cazul.

Screeningul mobilității – teste de forță musculară și performanță: viteză de deplasare, timp de ridicare/așezare – dacă este cazul.

Analize de laborator: glicemie, Hba1C, profil lipidic (colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol- calculat sau determinat direct, trigliceride), creatinină și RFG estimată, examen de urină, raport albumină/creatinină urinară- RACU, teste funcționale hepatice, Fib4, hemoleucogramă, TSH și FT4 – DZ tip 1, anticorpi boală celiacă – DZ tip 1, vitamina B12 – la cei care sunt de cel puţin 5 ani sub tratament cu metformin, peptid natriuretic, potasiu – la cei cu tratament cu sartani, inhibitori de enzimă de conversie, diuretice; la anumite categorii- calciu, vitamina D, fosfor.

49.1.2. Monitorizarea persoanei cu diabet - evaluarea uzuală/periodică/de control

Se recomandă să cuprindă evaluarea următoarelor aspecte:

1. Modificări în istoria personală medicală sau chirurgicală, sarcină, dizabilități (?);
2. Istoric/frecvență/intensitate/recunoaștere hipoglicemii/prag hipoglicemic. Istoric de complicații acute hiperglicemice (cetoacidoză, stare hiperosmolară);
3. Modificări în stilul de viață (somn, alimentație – cunoașterea conținutului caloric/glucidic în DZ tip1, mișcare/exerciţiu fizic, consum toxice), dependență de îngrijire (?), fragilitate (?)
4. Modificări în medicație – evaluarea medicației concomitente, a posibilelor intoleranțe/alergii, evaluare folosire suplimente, metode alternative de tratament.
5. Tehnologie – evaluarea utilizării glucometrului, a unor aplicații de monitorizare, a dispozitivelor - senzori, pompă de insulină (dacă este cazul);
6. Examen fizic: antropometrie (greutate, înălțime, circumferință abdominală, IMC, raport talie/înălțime etc.), TA, examinare tegumente, modificări la nivelul piciorului;
7. Screeningul disfuncției cognitive, a anxietății/depresiei – dacă este cazul.
8. Screeningul mobilității – teste de forță musculară și performanță: viteză de deplasare, timp de ridicare/așezare – dacă este cazul.
9. Analize: glicemie, HbA1c – dacă este cazul

49.1.3. Evaluarea anuală

Se recomandă să cuprindă reevaluarea următoarelor aspecte:

1. Modificări în istoria personală medicală sau chirurgicală, dizabilități?, în cazul femeilor – informații despre menarhă/cicluri/menopauză/sarcini/metode anticoncepționale folosite.
2. Evoluție complicații/comorbidități DZ (exemple: HTA, dislipidemie, obezitate, boala ficatului steatotic asociată sindromului metabolic, insuficiență cardiacă), tratament complicaţii/comorbidităţi, ultimele evaluări cardiologice/oftalmologice/renale/stomatologice etc.;
3. Istoric/frecvență/intensitate/recunoaștere hipoglicemii/prag hipoglicemic, istoric de complicații acute hiperglicemice (cetoacidoză, stare hiperosmolară);

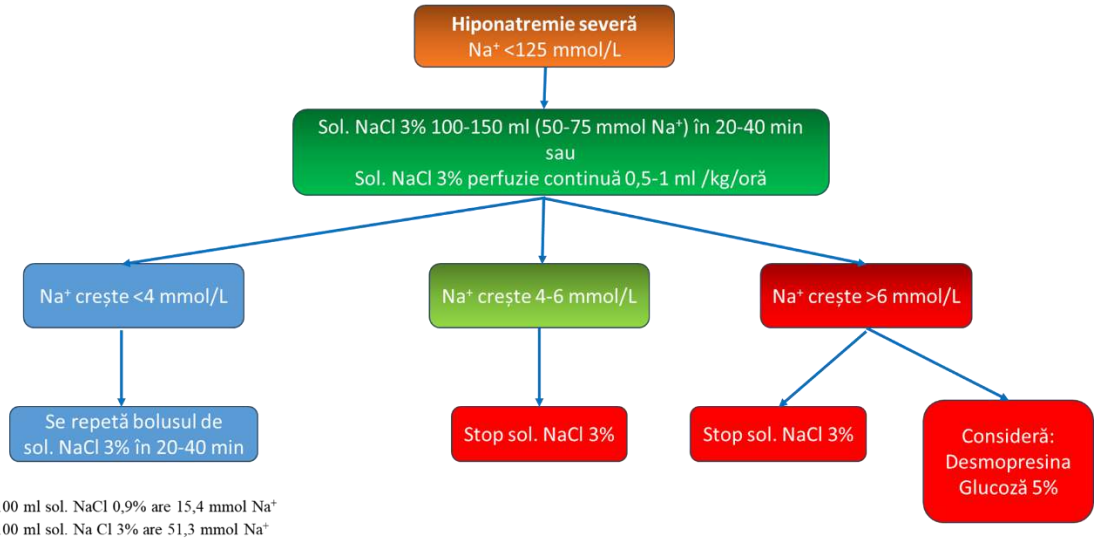
4. Evaluarea stil de viață: somn, alimentație – cunoașterea conținutului caloric/glucidic în DZ tip1, mișcare/exercițiu fizic, consum toxice (tutun, alcool etc.), dependență de îngrijire (?), fragilitate (?);
5. Evaluarea medicației/vaccinuri – evaluarea medicației concomitente și a vaccinurilor făcute/necesare, a posibilelor intoleranțe/alergii, evaluare folosire suplimente, metode alternative de tratament.
6. Tehnologie - evaluarea utilizării glucometrului, a unor aplicații de monitorizare, a dispozitivelor - senzori, pompă de insulină (dacă este cazul);
7. Evaluarea situației sociale/familiale.
8. Examen fizic: antropometrie (greutate, înălțime, circumferință abdominală, IMC, raport talie/înălțime etc.), TA (inclusiv cea ortostatică dacă este nevoie), screeningul complicațiilor – examen fund de ochi, verificare pulsuri periferice, calcul indice gambă-braț, testarea reflexelor, teste sensibilitate pentru screeningul polineuropatiei (cel puțin 2: presiune, vibrație), examinare tegumente, modificări la nivelul piciorului, palpare tiroidă, palpare abdominală – hepatică.
9. Screeningul disfuncției cognitive, a anxietății/depresiei – dacă este cazul.
10. Screeningul mobilității – teste de forță musculară și performanță: viteză de deplasare, timp de ridicare/așezare – dacă este cazul.
11. Analize de laborator: glicemie, HbA1c, profil lipidic (colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, trigliceride), creatinină și RFG estimată, examen de urină, RACU, teste funcționale hepatice, Fib4, hemoleucogramă, TSH și FT4 – DZ tip 1, vitamina B12 – la cei care iau de cel puțin 5 ani metformin, peptid natriuretic, potasiu – la cei cu tratament cu sartani, inhibitori de enzimă de conversie, diuretice; la anumite categorii- calciu, vitamina D, fosfor.

Bibliografie:

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care 1 January 2025; 48 (Supplement_1): S59–S85. doi:10.2337/dc25-S004

49.2. Hiponatremia severă

Romulus Timar

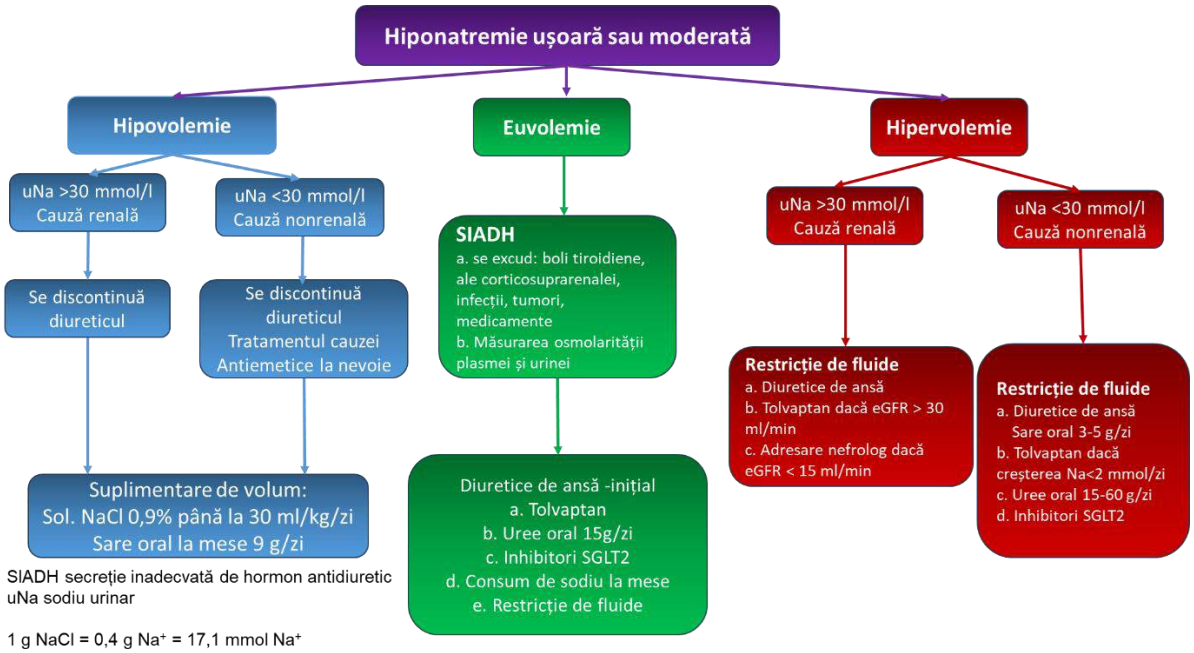


100 ml sol. NaCl 0,9% are 15,4 mmol Na^+
100 ml sol. Na Cl 3% are 51,3 mmol Na^+
10 ml sol. NaCl 5,85% are 10 mmol Na^+
36 ml sol. NaCl 5,85% + 100 ml sol NaCl 0,9% = 51,4 mmol Na^+
42 ml sol NaCl 5,85% + 58 ml sol NaCl 0,9% = 51 mmol Na^+

Monitorizare electroliți la 2-4 ore

49.3. Hiponatremia ușoară sau moderată

Romulus Timar

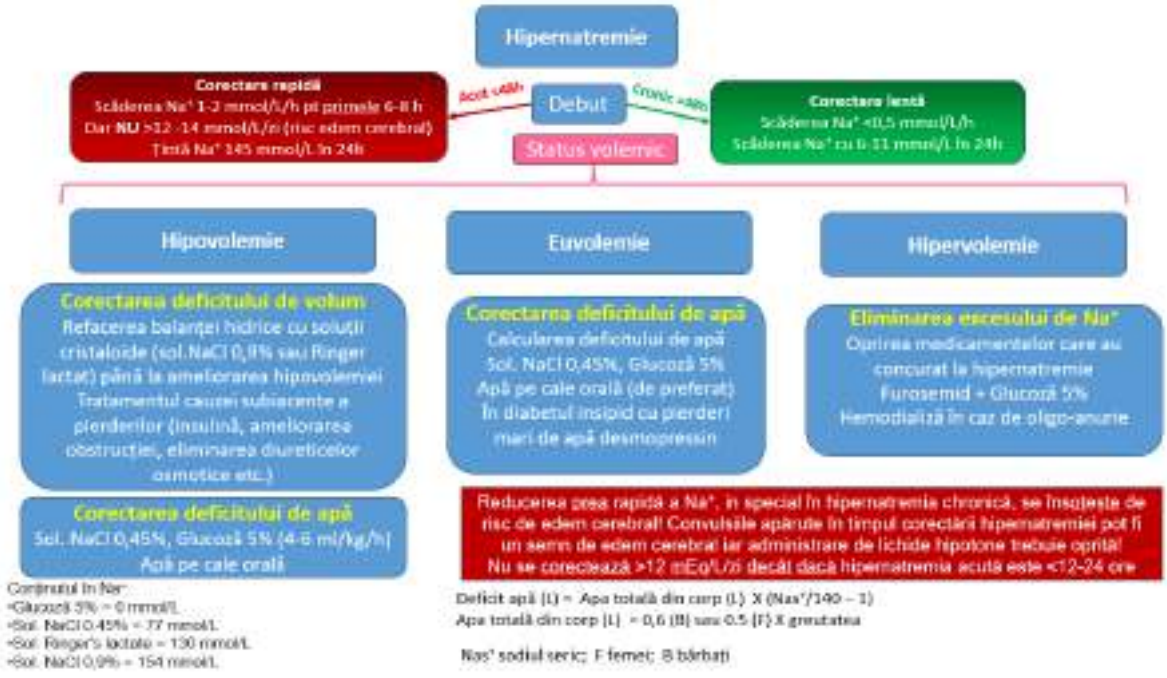


SIADH secreție inadecvată de hormon antidiuretic
uNa sodiu urinar

1 g NaCl = 0,4 g Na^+ = 17,1 mmol Na^+

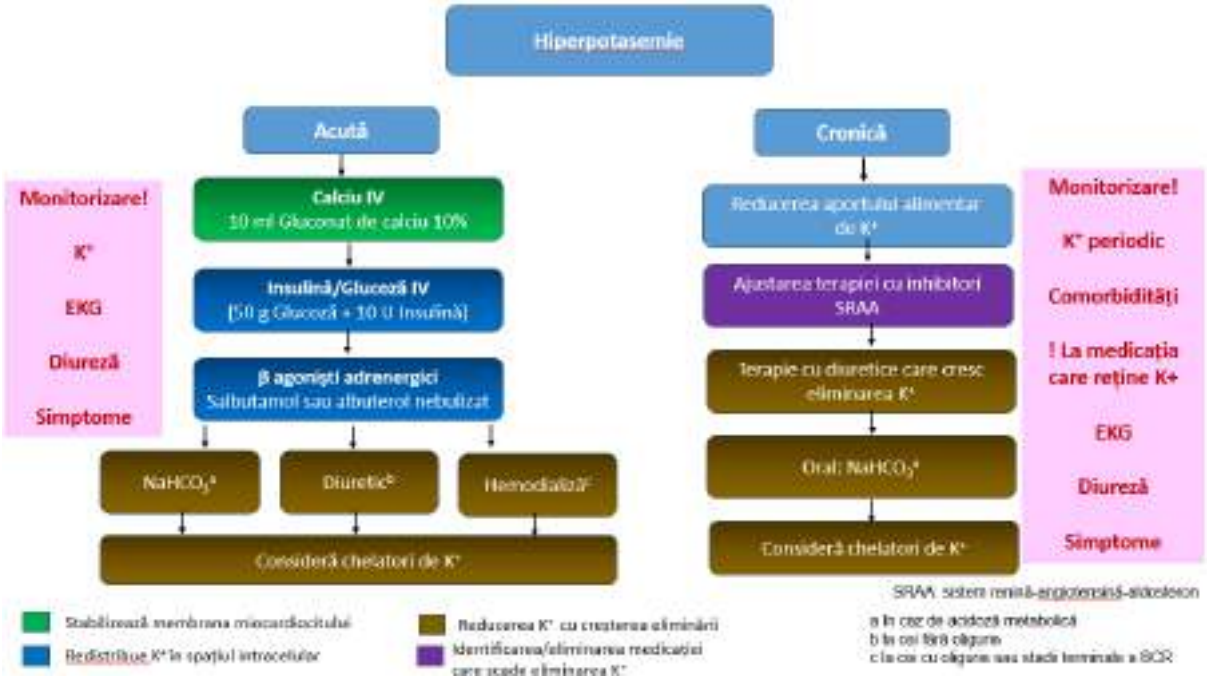
49.4 Hipernatremia

Romulus Timar



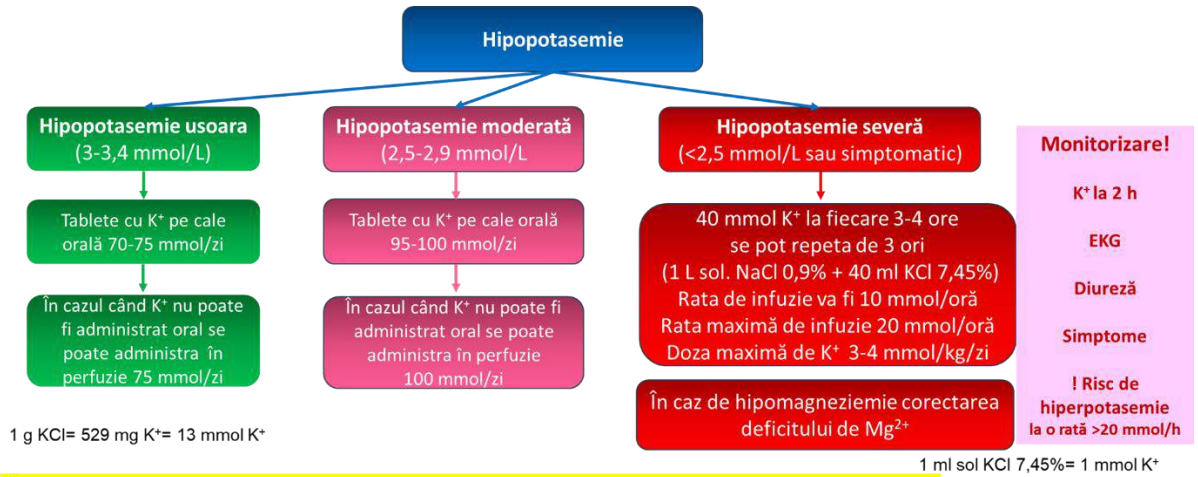
49.5. Hiperpotasemia

Romulus Timar



49.6. Hipopotasemia

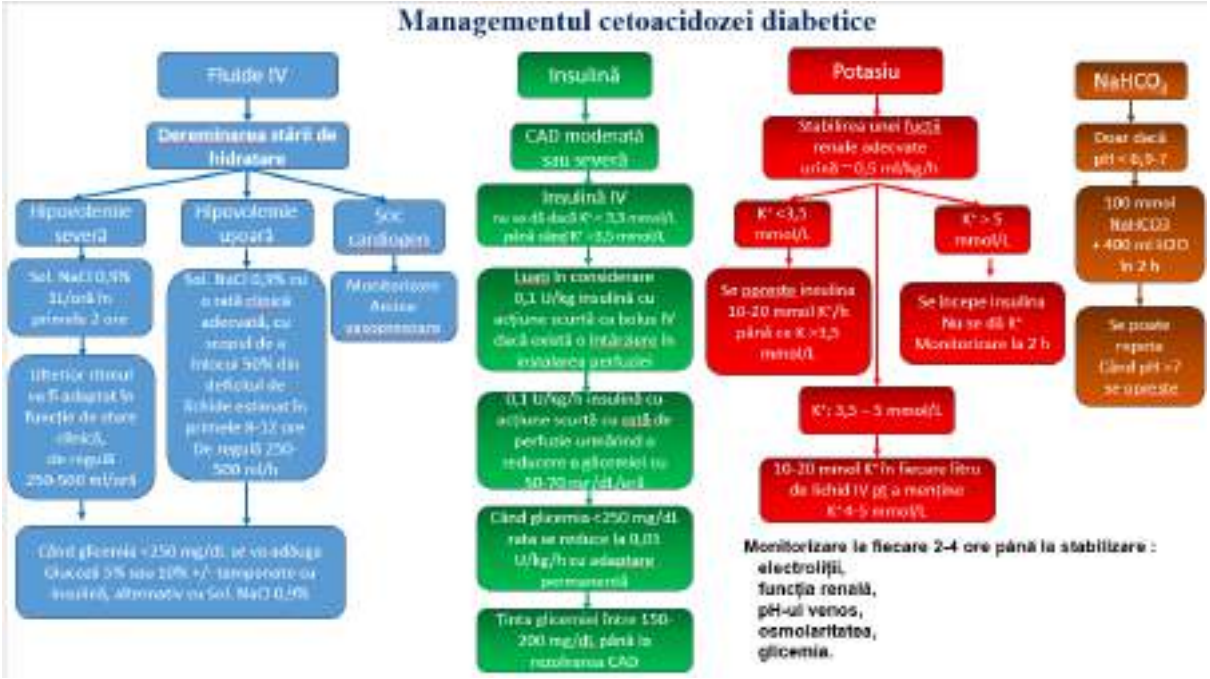
Romulus Timar



În general, 20 mmol/h de KCl vor crește nivelurile serice de K^+ cu 0,25 mmol/L.
K^+ nu trebuie crescut folosind soluții care conțin glucoză pt stimulează secreția de insulină, exacerbând hipokaliemia.
Înlocuirea intravenoasă trebuie efectuată cu precauție, deoarece perfuzia rapidă de K^+ poate provoca stop cardiac.
Durerea și flebita apar de obicei când ratele de perfuzie depășesc 10 mmol/h.
Nivelurile serice de K^+ trebuie verificate la fiecare 2 până la 4 ore.
Rata de înlocuire a K^+ va fi mai lentă când K^+ ≥3 mmol/L sau simptomele clinice au dispărut.
Deficitul de potasiu variază direct în funcție de severitatea hipokaliemiei.
Fiecare scădere incrementală de 0,3 mmol/L reprezintă o reducere de aproximativ 100 mmol a rezervelor totale de K^+.
A nu se administra soluție KCl 7,45% decât diluat în perfuzie.

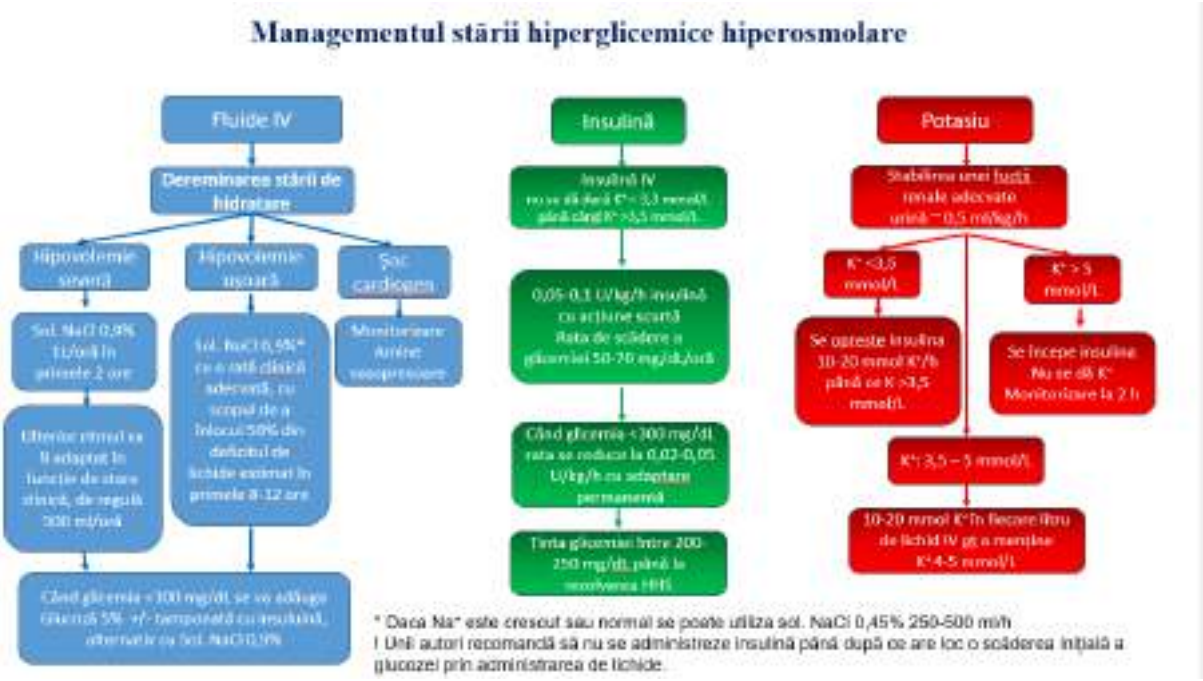
49.7. Cetoacidoza diabetică

Romulus Timar



49.8. Starea hiperglicemică hiperosmolară

Romulus Timar



* Daca Na+ este crescut sau normal se poate utiliza sol. NaCl 0,45% 250-500 ml/h

! Unii autori recomandă să nu se administreze insulină până după ce are loc o scăderea inițială a glucozei prin administrarea de lichide.

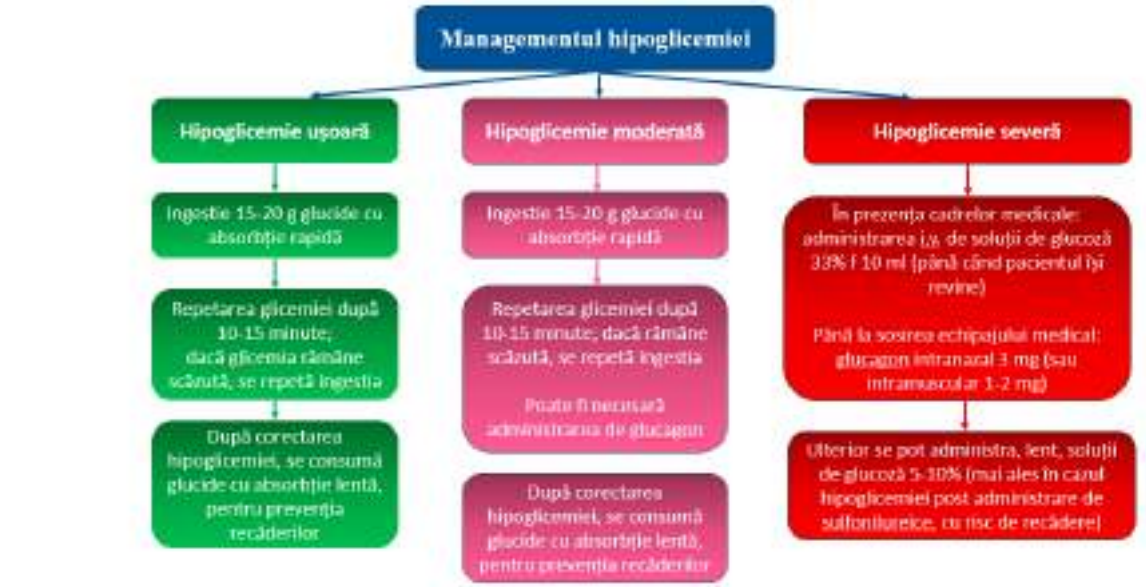
49.9. Acidoza lactică

Romulus Timar

1. Sol cristaloide constau din soluții saline izotonice sau soluții electrolitice echilibrate și se distribuie pe scară largă în compartimentele fluidelor extracelulare.
2. Sol coloide conțin molecule cu greutate moleculară mare suspendate în soluție purtătoare cristaloidă și nu se distribuie liber în compartimentele fluidelor extracelulare.
3. Dializa când există acidoză lactică severă în asociere cu insuficiență renală sau insuficiență cardiacă congestivă. Ea ar permite perfuzia cu bicarbonat fără a precipita sau agrava supraîncărcarea cu fluide. Prin urmare, dializa ar corecta acidoza prin restabilirea rezervei tampon.
4. Doar în cazul pH <7. Dovezile actuale sunt puternic împotriva utilizării de rutină a NaHCO3 intravenos în tratamentul formelor dobândite de acidoză lactică.

49.10. Managementul hipoglicemiei

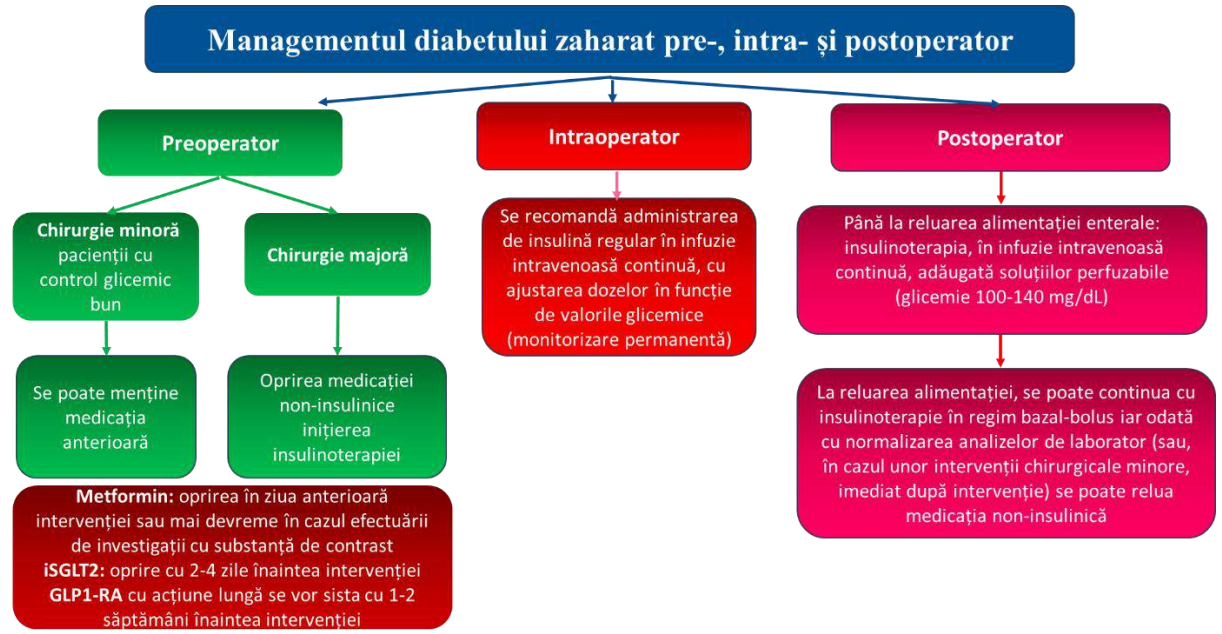
Romulus Timar



Hipoglicemie severă – cea în care pacientul nu își poate efectua singur tratamentul, indiferent de valoarea glicemiei.
Este necesară evaluarea cauzei care a dus la apariția hipoglicemiei și, pe cât posibil, îndepărtarea factorilor favorizanți.

49.11. Managementul diabetului pre-, intra- și postoperator

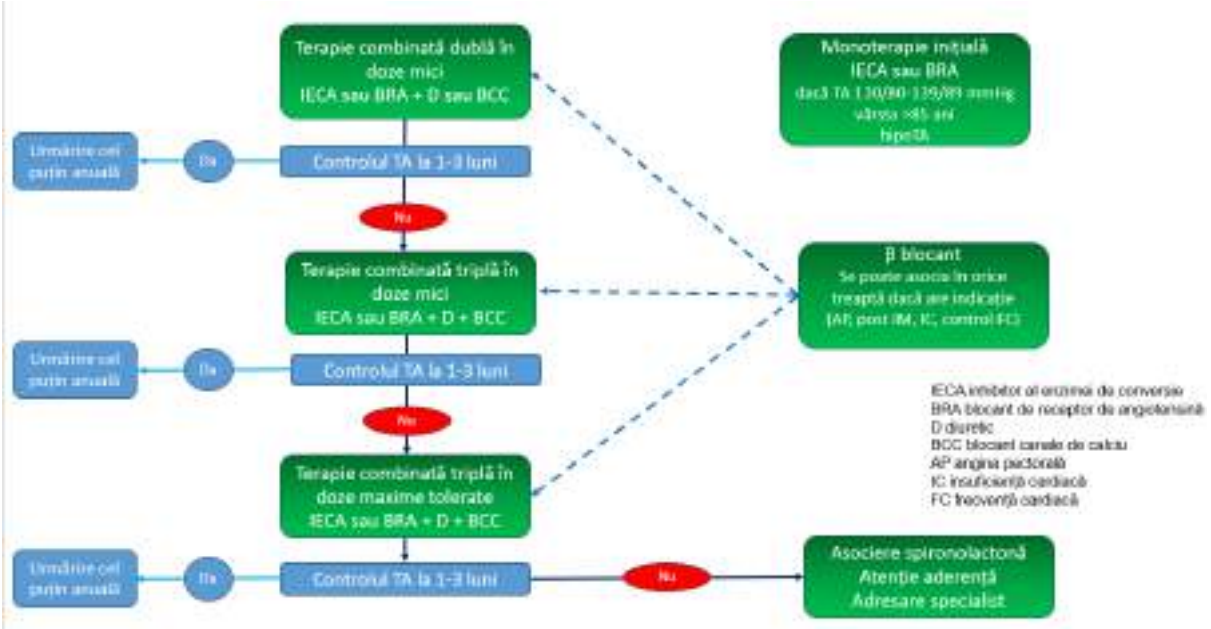
Romulus Timar



În cazul pacienților aflați anterior în tratament cu insulină, dozele se pot modifica în mod semnificativ.
Recomandările preoperatorii de mai sus se aplică intervențiilor chirurgicale non-urgente.

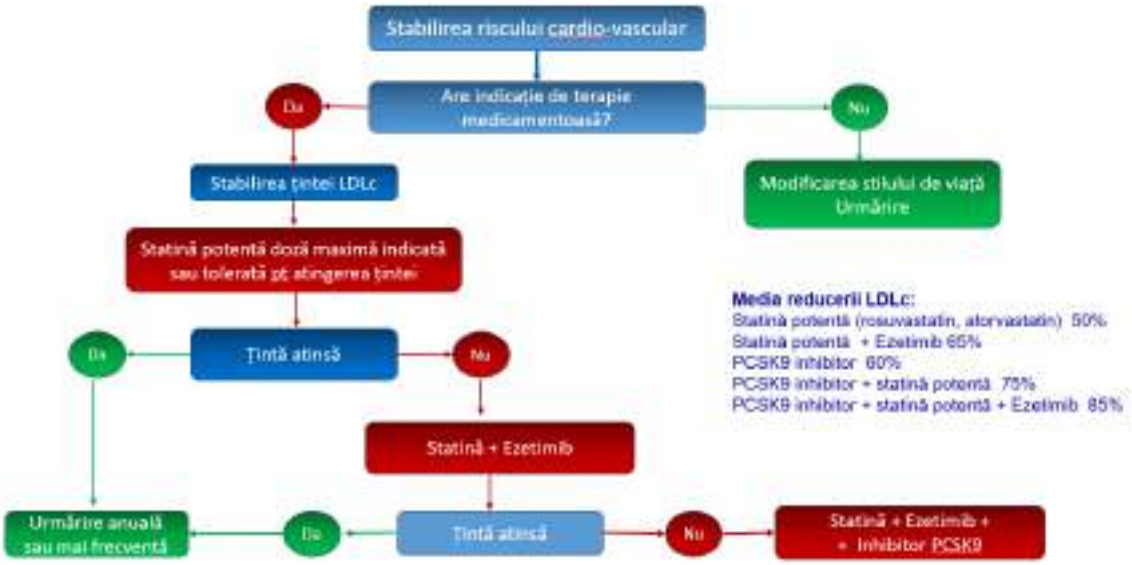
49.12. Hipertensiunea arterială

Romulus Timar



49.13. Reducerea LDLc

Romulus Timar



49.14. Caracteristici generale ale acidozelor

Romulus Timar

	pH (v.n. 7,35 – 7,45)	$NaHCO_3$ (v.n. 22 – 26)	$PaCO_2$ (v.n. 35 – 45)
Acidoză metabolică	↓↓↓	↓↓↓	N
Acidoză metabolică parțial compensată respirator	↓↓	↓↓	↓
Acidoză metabolică compensată respirator	N	↓↓	↓↓
Acidoză respiratorie	↓↓↓	N	↑↑↑
Acidoză respiratorie parțial compensată metabolic	↓↓	↑	↑↑
Acidoza respiratorie compensată metabolic	N	↑↑	↑↑
Acidoză mixtă	↓↓↓	↓↓	↑↑
Interpretarea rezultatelor va ține cont de starea clinică			

49.15. Caracteristici generale ale alcalozelor

Romulus Timar

	pH (v.n. 7,35 – 7,45)	NaHCO3 (v.n. 22 – 26)	PaCO2 (v.n. 35 – 45)
Alcaloză metabolica	↑↑↑	↑↑↑	N
Alcaloză metabolica parțial compensată respirator	↑↑	↑↑	↑
Alcaloză metabolică compensată respirator	N	↑↑	↑↑
Alcaloză respiratorie	↑↑↑	N	↓↓↓
Alcaloză respiratorie parțial compensată metabolic	↓↓	↓	↓↓
Alcaloză respiratorie compensată metabolic	N	↓↓	↓↓
Alcaloză mixtă	↑↑↑	↑↑	↓↓
Interpretarea rezultatelor va ține cont de starea clinică			